Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

ZU FRANKFURT AM MAIN

vorgelegt von

Rudolf Reuber

aus Frankfurt a. M.

1934

Buchdruckerei F. W. Kalbfleisch, Gelnhausen

Referent : Professor Dr. J. v. Braun.

Tag der mündlichen Prüfung : 4. Juni 1934.

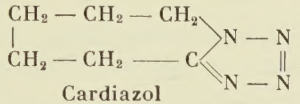
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547409_0050

Der Tetrazolring ist bisher nur in einigen wenigen Fällen als Bestandteil von Molekülen auf seine pharmakologische Wirkung hin untersucht worden. Man fand, daß bicyclische Verbindungen, wie z. B. das Pentamethylentetrazol, das unter dem Namen Cardiazol als wasserlösliches Kampherersatzpräparat



Cardiazol

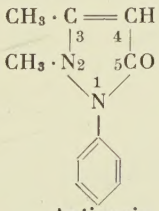
in den Arzneischatz aufgenommen wurde, und einige höhergliedrige Polymethylentetrazole auf die Herztätigkeit anregend wirken. Der vorliegenden Arbeit lag die Frage zugrunde, ob die Gegenwart des Tetrazolringes sich auch in anderen Kombinationen in pharmakologischer Hinsicht bemerkbar macht und ob in diesen Fällen sich seine Wirksamkeit auch in anderer als der bisher beobachteten Richtung äußern kann.

Der einfachste Weg zur Lösung der gestellten Frage ist der, den Tetrazolring in solche Verbindungen einzuführen, die bereits eine bestimmte pharmakologische Wirksamkeit besitzen, um festzustellen, ob und in welcher Weise hierdurch ihre Wirksamkeit geändert wird. Aus der Fülle der für solche Untersuchungen geeigneten Verbindungen wählte ich das Antipyrin und das Germanin. Die vorliegende Arbeit gliedert sich daher in zwei Teile :

1.) Darstellung von Antipyrinabkömmlingen, die den Tetrazolring enthalten ;

2.) Synthese von Tetrazolen, die in ihrem Aufbau an das Germanin erinnern.

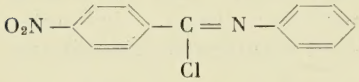
Das Antipyrinmolekül bietet zwei Angriffspunkte, die



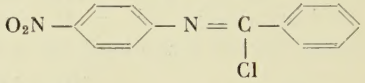
Antipyrin

eine Verknüpfung des Antipyrinkernes mit dem Tetrazolring ermöglichen, und zwar den am Stickstoffatom 1 befindlichen Phenylrest und das Kohlenstoffatom 4.

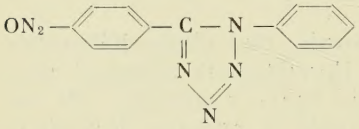
Die Angliederung des Tetrazolringes an den Phenylrest des Antipyrins wurde in folgender Weise bewerkstelligt. Durch Umsetzung von p-Nitrobenzanilid einerseits und Benz-p-Nitranilid andererseits mit Phosphorpentachlorid wurden die beiden Imidchloride

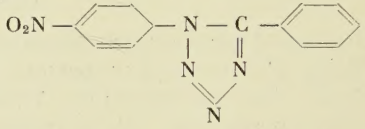


und

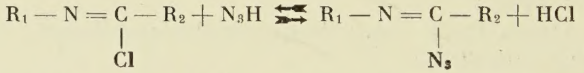


dargestellt, aus denen durch Behandlung mit einer Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform die Tetrazole

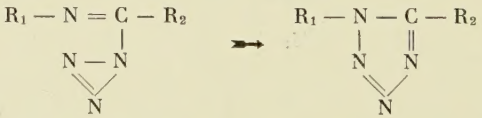




erhalten wurden. Diese Methode der Darstellung 1,5-substituierter Tetrazole durch Behandlung von Imidchloriden mit der Lösung freier Stickstoffwasserstoffsäure in einem indifferenten Lösungsmittel, die im hiesigen Institut im Verlaufe noch nicht veröffentlichter Untersuchungen ausgearbeitet wurde, geht zurück auf die im Jahre 1909 von Schroeter[1]) gemachte Beobachtung, daß bei der Umsetzung von Benzanilidimidchlorid mit Natriumazid das 1,5-Diphenyltetrazol entsteht. Bei der Einwirkung freier Stickstoffwasserstoffsäure entsteht aus dem Imidchlorid zunächst das Imidazid, entsprechend der Gleichung:



Dieses Gleichgewicht wird aber dadurch gestört, daß infolge des Bestrebens der Azidgruppe, in ein stabileres Ringsystem überzugehen, das Imidazid sich in das Tetrazol umlagert:

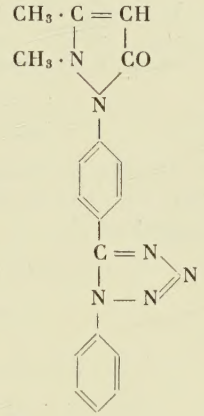


In dem Maße, wie das Imidazid aus dem Gleichgewicht verschwindet, wird ständig neues Imidchlorid zu Imidazid umgesetzt und auf diese Weise allmählich vollständig in das Tetrazol umgewandelt.

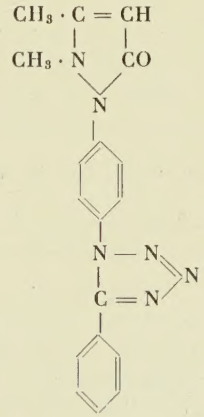
---

[1]) B 42 (1909) 3360.

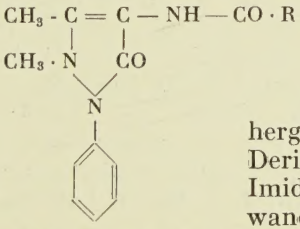
Durch Reduktion der Nitrogruppe der beiden aus p-Nitrobenzanilid und Benz-p-Nitranilid hergestellten Tetrazole mit Zinnchlorür und Salzsäure wurden die beiden entsprechenden Amine erhalten. Sie wurden diazotiert. Durch Reduktion der Diazoniumchloride mit Zinnchlorür und Salzsäure stellte ich die Hydrazine dar, die mit Acetessigester zu den Pyrazolonen kondensiert wurden. Aus ihnen wurden durch Methylierung mit Jodmethyl die Präparate I und II erhalten.

I 

Ihre pharmakologische Untersuchung zeigte, daß in II trotz der beträchtlichen Vergrößerung des Moleküls die antipyretische Wirksamkeit des Antipyrins erhalten geblieben war, während I sich überraschenderweise als nahezu unwirksam erwies, obwohl sich I von II nur darin unterscheidet, daß die beiden zwischen den Phenylresten stehenden Atome C und N des Tetrazolringes miteinander vertauscht sind. Eine andere Wirkung als die antipyretische konnte in beiden Fällen nicht festgestellt werden.

II 

Der zweite Weg, den Tetrazolring mit dem Antipyrinkern zu verknüpfen, geht, wie schon erwähnt wurde, vom Kohlenstoffatom 4 des Antipyrins aus. Das an diesem Kohlenstoffatom stehende Wasserstoffatom läßt sich leicht durch die Aminogruppe ersetzen. Man gelangt hierdurch zum 4-Aminoantipyrin, von dem nun die verschiedensten Acyl- und Arylderivate



hergestellt werden können. Diese Derivate aber können über die Imidchloride in die Tetrazole verwandelt werden. Voraussetzung ist hierbei allerdings, daß die in Frage kommenden Imidchloride eine für die weitere Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure

genügende Beständigkeit besitzen. Ueber die Beständigkeit der Imidchloride aber ist folgendes zu sagen.

Wie J. v. Braun und Mitarbeiter durch zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen haben, ist ein Imidchlorid $R_1N{=}C(Cl)R_2$ dann u n beständig, wenn das dem Kohlenstoffatom der —N=C(Cl)-Gruppe benachbarte Kohlenstoffatom des Restes R_2 ein Wasserstoffatom trägt, das an den Stickstoff zu wandern vermag, wobei an Stelle der —N=C— Doppelbindung eine —C=C— Doppelbindung entsteht :

$$R_1 - N = C\ Cl) - CH < \longrightarrow R_1 - NH - C(Cl) = C <$$

Ein in dieser Weise umgelagertes Molekül reagiert hierauf mit einem zweiten noch nicht veränderten unter Austritt von Chlorwasserstoff :[2])

$$\begin{array}{l} R_1 - N\boxed{\begin{array}{c} H \\ \\ Cl \end{array}} - \underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}} = C < \\ \qquad\qquad\quad | \\ + R_1 - N = C - CH < \end{array} \longrightarrow H\,Cl + \begin{array}{l} R_1 - N - \underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}} = C < \\ \qquad\quad | \\ R_1 - N = C - CH < \end{array}$$

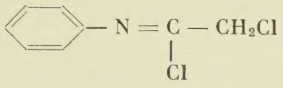
Alle diejenigen Imidchloride, in denen eine Wanderung von Wasserstoff aus R_2 an das Stickstoffatom der Gruppe —N=C(Cl)— n i c h t erfolgen kann, sind von gleicher Beständigkeit wie das Benzanilidimidchlorid. Dies ist z. B. der Fall, wenn R_2 durch ein tertiäres Kohlenstoffatom mit dem C-Atom der Imidchloridgruppe verbunden ist, also R_2 z. B. ein Phenylrest ist, oder wenn für R_2 die Reste $-C\ Cl_3$, $-C\begin{cases} Cl \\ Alkyl \\ Alkyl \end{cases}$ oder $-C\begin{cases} Cl \\ Cl \\ Alkyl \end{cases}$ gewählt werden. In all diesen Fällen kann R_1 durch jeden beliebigen aliphatischen oder aromatischen Rest ersetzt werden.

Sobald aber das dem C-Atom der —N=C(Cl)—Gruppe benachbarte Kohlenstoffatom von R_2 ein Wasserstoffatom trägt, hängt die Leichtigkeit, mit der sich ein solches Imidchlorid in der beschriebenen Weise verändert, in hohem Maße von der Natur des Restes R_1 ab. Während z. B. ein Imidchlorid, in welchem $R_2 = -CHCl_2$ ist, sich dann als beständig erweist, wenn R_1 ein aromatischer Rest ist, nimmt seine Beständigkeit beträchtlich ab, wenn R_1 durch einen aliphatischen Rest ersetzt wird. Die Untersuchungen von J. v. Braun haben ferner ergeben,

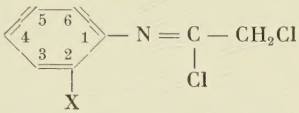
---

[2]) B 60 (1927) 92.

daß die Imidchloride, die sich von der Monochloressigsäure und von der Essigsäure ableiten (R_2 = —CH_2Cl, bzw. —CH_3), auch dann unbeständig sind, wenn R_1 ein aromatischer Rest ist, daß aber in diesen Fällen die Veränderlichkeit herabgesetzt werden kann, wenn in ortho-Stellung zum Kohlenstoffatom 1 des Phenylrestes ein Substituent in den Phenylrest eingeführt wird:[3])



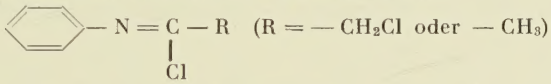
unbeständig



Veränderlichkeit durch Einführung von X herabgesetzt

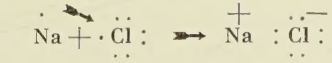
Hierbei werden, wie Dr. W. Rudolph[4]) nachgewiesen hat, die in Frage stehenden Imidchloride umso mehr stabilisiert, je negativer der Substituent X bezüglich seines chemischen Charakters ist. So wirkt z. B. Fluor stärker stabilisierend auf den Imidchloridkomplex als Chlor.

Die Stabilisierung eines Imidchlorides



durch einen in den Phenylrest in ortho-Stellung zum Stickstoff der —N=C(Cl)—Gruppe eingeführten negativen Substituenten läßt sich erklären, wenn man die elektronische Auffassung der Valenz auf die in Frage stehenden Fälle anwendet.[5])

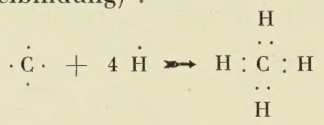
Für das Zustandekommen der chemischen Bindung zweier Atome A und B sind die in der äußersten Schale befindlichen Elektronen, die Valenzelektronen der Atome, maßgebend. Mit ihrer Hilfe kann die Bindung auf verschiedene Weise bewerkstelligt werden, und zwar sind hierbei zwei Grenzfälle zu unterscheiden: die heteropolare Bindung und die homöopolare Bindung. Die heteropolare Bindung kommt in der Weise zustande, daß ein Valenzelektron des Atomes A zu den Valenzelektronen des Atomes B übertritt. Hierbei wird A positiv, B negativ elektrisch, und die beiden hierdurch aus A und B entstandenen Ionen ziehen sich elektrostatisch an :



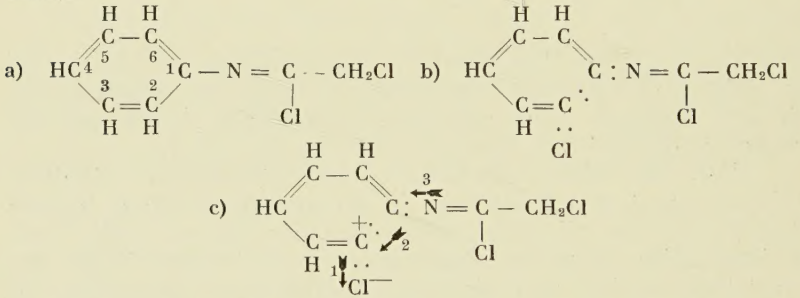
---

[3]) B 63 (1930) 498.
[4]) W. Rudolph, Diss. 1932 (Frankfurt a. M.)
[5]) J. v. Braun, D. med. Woch. 1932, 1371.

Im Falle der homöopolaren Bindung erfolgt dagegen ein Herübertreten eines Elektrons nicht, sondern die Bindung von A an B wird dadurch bewirkt, daß ein Elektronenpaar beiden Atomen A und B gemeinsam ist (bzw. zwei Elektronenpaare im Falle einer Doppelbindung) :



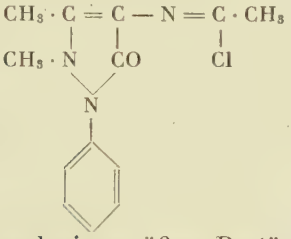
Die organischen Stoffe gehören, im ganzen betrachtet, zu den homöopolaren Verbindungen. — Solange die beiden Bindungselektronen (bzw. die vier Bindungselektronen der Doppelbindung) symmetrisch zu den Atomen A und B gelagert sind, nehmen A und B keine entgegengesetzten Ladungen an. In Wirklichkeit aber wird solch ein Elektronenpaar, je nach der Natur der Partner A und B, entweder mehr nach A oder mehr nach B hin verschoben werden, wodurch sich ein polarer Gegensatz zwischen A und B ausbildet. Diese Vorstellungen seien nun auf das Beispiel des Chloracet-o-Chloranilidimidchlorides angewandt :

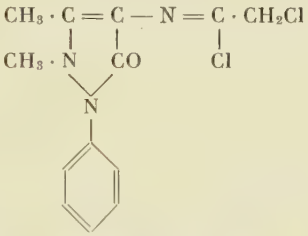


In der Formel b) sind die Bindungsstriche zwischen dem C-Atom 2 und dem Cl-Atom einerseits und dem C-Atom 1 andererseits, sowie der Bindungsstrich zwischen dem C-Atom 1 und dem N-Atom durch die Elektronenpaare ersetzt, die diese Bindung bewerkstelligen. Da Chlor das Bestreben hat, unter Aufnahme eines Elektrons in den negativ elektrischen Zustand überzugehen, sucht das Chloratom die beiden Elektronen, welche seine Bindung an das C-Atom 2 bewirken, zu sich herüberzuziehen. Infolge der nun unsymmetrischen Lage des Elektronenpaares erhält das Cl-Atom eine ausgesprochen negative, das C-Atom 2 dagegen eine positive Ladung. Infolge seiner positiven Ladung zieht das C-Atom 2 das zwischen ihm und dem C-Atom 1

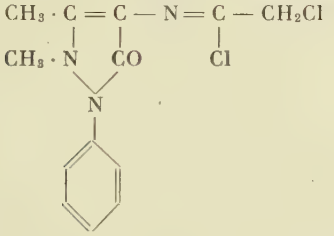
befindliche Elektronenpaar an. Der Zug pflanzt sich im Sinne des Pfeiles 3 auf das Elektronenpaar zwischen dem C-Atom 1 und dem N-Atom fort. Hierdurch wird der elektronegative Charakter des Stickstoffs, der die Bildung der Ammoniumgruppierung begünstigt, geschwächt, somit also der Uebertritt eines Wasserstoffatomes vom C-Atom der Gruppe $—CH_2Cl$ an das Stickstoffatom erschwert, da Wasserstoff elektropositiven Charakter besitzt. Als Folge ergibt sich eine Stabilisierung des Imidchlorides.

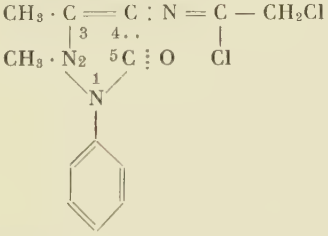
Obwohl aus den dargelegten Gründen ein Imidchlorid $R_1—N=C(Cl)—R_2$ im allgemeinen sehr unbeständig ist, wenn R_2 ein aliphatischer Rest ist, war anzunehmen, daß die aus den Acylderivaten des 4-Aminoantipyrins darstellbaren Imidchloride, wie z. B. die beiden Imidchloride

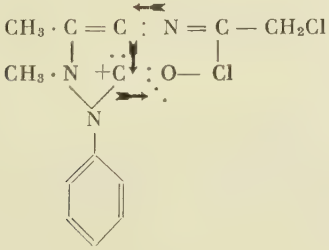




sich durch eine größere Beständigkeit auszeichnen würden. Diese Annahme wird am besten verständlich, wenn man in der Formel z. B. des Chloracetaminoantipyrinimidchlorides die Bindungsstriche zwischen dem C-Atom 5 des Antipyrinkernes und dem Sauerstoff einerseits, dem C-Atom 4 andererseits, sowie den Bindungsstrich zwischen dem C-Atom 4 und dem N-Atom der $—N=C(Cl)—$Gruppe durch Elektronenpaare ersetzt :

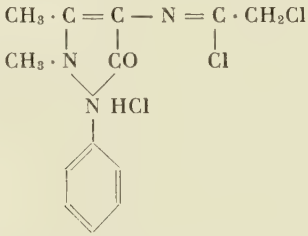




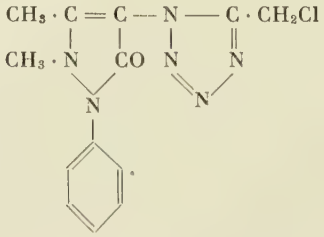


Wie das Chlor, so ist auch der Sauerstoff bestrebt, Elektronen aufzunehmen. Die Folge ist, daß von den vier Elektronen der C=O Doppelbindung zwei zum Sauerstoff hin verlagert werden : der Sauerstoff wird negativ, das Kohlenstoffatom 5 positiv, indem die homöopolare Bindung $>C \vdots O$ in die semipolare Bindung $>\overset{+}{C} : \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{O}}$ übergeht. Infolge der positiven Ladung, die das C-Atom 5 hierbei annimmt, wird das Elektronenpaar zwischen dem C-Atom 5 und dem C-Atom 4 nach dem C-Atom 5 hin verschoben. Das C-Atom 4 aber zieht seinerseits infolge der ihm hierbei mitgeteilten positiven Ladung das zwischen ihm und dem N-Atom befindliche Elektronenpaar zu sich herüber. Damit wird aber ganz wie im Falle des Chloracet-o-chloranilidimidchlorides der elektronegative Charakter des N-Atomes der Imidchloridgruppe geschwächt und die Wanderung eines Wasserstoffatomes von der $—CH_2Cl$ Gruppe an dieses Stickstoffatom erschwert.

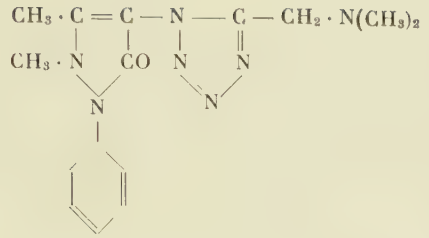
Während das Acetaminoantipyridimidchlorid nicht in analysenreiner Form gefaßt werden konnte, gelang es tatsächlich, das Chlorhydrat des Chloracetaminoantipyrinimidchlorides

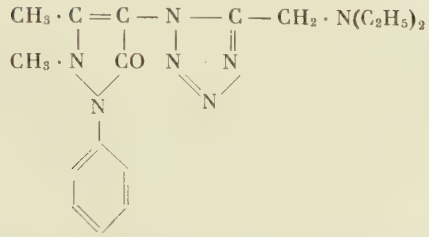


in einer Ausbeute von 85% in reiner Form zu gewinnen. Aus ihm wurde das Tetrazol



hergestellt, und aus diesem durch Umsetzung mit Dimethylamin und Diäthylamin die Antipyrinabkömmlinge III und IV erhalten:

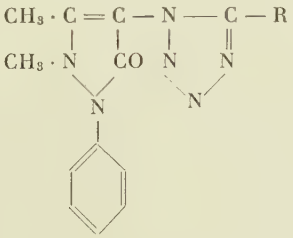
III 

IV 

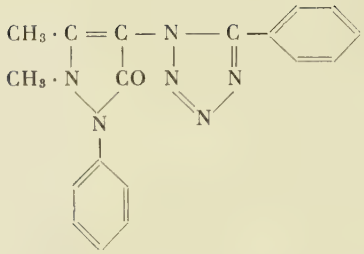
Beide Präparate besitzen nur eine sehr geringe antipyretische Wirksamkeit.

Wenn auch im Falle eines Acylaminoantipyridimidchlorides von vornherein eine Verminderung der Veränderlichkeit wahrscheinlich war, so ließ sich damit doch nicht voraussehen, ob die zu erwartende Erhöhung der Stabilität so groß sein würde, wie es zur Weiterverarbeitung der Imidchloride zu den Tetrazolen erforderlich war. Tatsächlich war ja auch im Falle des Acetaminoantipyrinimidchlorides die Erhöhung der Stabilität unzureichend. Ersetzt man jedoch den Acylrest durch einen Arylrest, so ist aus dem eingangs dargelegten Grunde ohne weiteres mit einer durchaus genügenden Beständigkeit der betreffenden Imidchloride zu rechnen, was durch den Versuch bestätigt wurde.

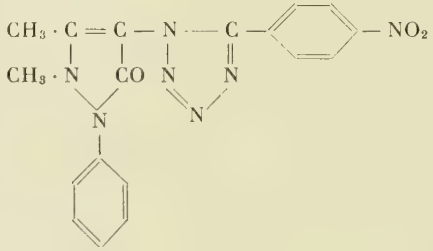
Das einfachste Tetrazol



in welchem R ein aromatischer Rest ist, ist das Tetrazol

V 

Dieses Tetrazol konnte jedoch nicht auf dem Wege Anilid ➙ Imidchlorid ➙ Tetrazol dargestellt werden. Bei der Umsetzung von 4-Aminoantipyrin mit Benzoylchlorid entsteht nämlich an Stelle des Benzoylaminoantipyrins eine noch nicht näher untersuchte Verbindung, deren Analyse Werte liefert, die einer Dibenzoylverbindung des Aminoantipyrins entsprechen.[6]) Es wurde daher zur Darstellung von V ein anderer Weg eingeschlagen. Ich stellte zunächst aus p-Nitrobenzoylchlorid und 4-Aminoantipyrin das p-Nitrobenzoylaminoantipyrin dar, und aus diesem über das Imidchlorid das Tetrazol



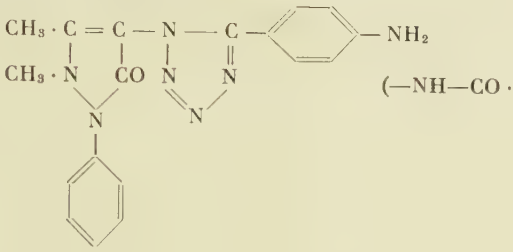
Die Nitrogruppe wurde mit Zinnchlorür und Salzsäure reduziert, die entstandene Aminoverbindung diazotiert und durch Verkochen des Diazoniumchlorides mit Alkohol die Verbindung V erhalten. Auch sie wies wie III und IV nur eine sehr schwache fiebersenkende Wirkung auf.

Durch Einführung von Substituenten in den am Kohlenstoffatom der —N_4C— Gruppe stehenden Phenylrest der Verbindung V sowie durch Variierung von Stellung und Zahl der Substituenten ist nun die Möglichkeit zur Herstellung einer großen Zahl verschiedener tetrazolhaltiger Antipyrinabkömmlinge gegeben. Ich beschränkte mich indessen auf die Verwendung von p-Nitrobenzoylchlorid, m-Nitrobenzoylchlorid und von 3,5-

[6]) Knorr A 293, 64 (1896).

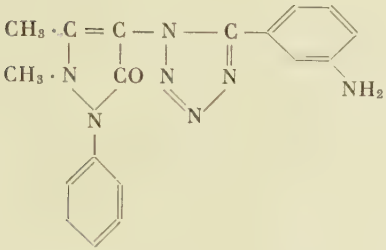
Dinitrobenzoylchlorid, mit deren Hilfe die Verbindungen VI, VII und VIII dargestellt wurden :

VI

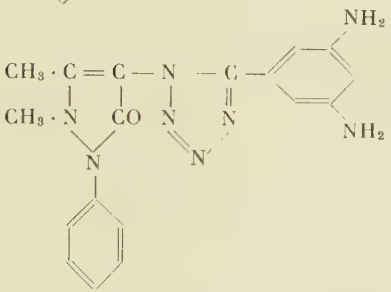


(—NH—CO · CH₃) IX

VII



VIII

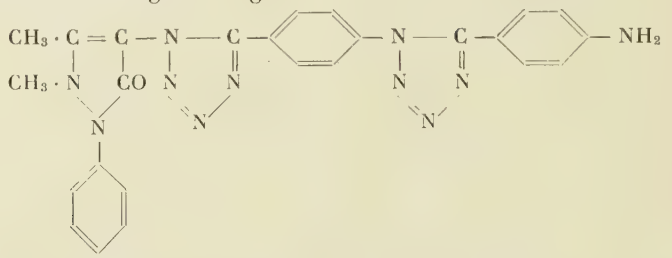


Die pharmakologische Untersuchung dieser Präparate ergab, daß VI die Temperatur stärker senkt als Antipyrin, während VII und VIII eine geringere Wirksamkeit als Antipyrin besitzen.

Durch Acetylierung der Aminogruppe wurde aus VI die Verbindung IX erhalten, welche die gleiche antifebrile Wirksamkeit besaß wie VI, aber viel weniger giftig war als dieses Präparat. Die Herabsetzung der Giftigkeit von VI durch Acetylierung der Aminogruppe erinnert an die Verminderung der Giftigkeit des ebenfalls antipyretisch wirkenden, aber sehr giftigen Anilins durch seine Umwandlung in das Acetanilid (Antifebrin).

Mittels der freien Aminogruppe der Präparate VI, VII und VIII ist es möglich den Rest $—N_4C \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ nochmals in das Molekül einzuführen. Die Operation läßt sich beliebig oft wieder-

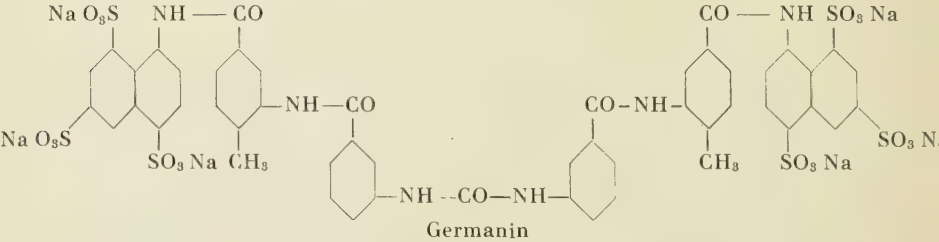
holen. So wurde ausgehend vom Amin VI und p-Nitrobenzoylchlorid die Verbindung X dargestellt :

X 

Trotz der beträchtlichen Vergrößerung des Antipyrinmoleküls wirkte auch dieses Präparat fiebersenkend, allerdings bedeutend schwächer als das Antipyrin. Eine andere als die antipyretische Wirkung war nicht festzustellen.

Das Ergebnis der pharmakologischen Untersuchung der Verbindungen I bis X läßt sich also dahin zusammenfassen, daß die Anwesenheit des Tetrazolringes in keinem der zehn Fälle in den pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen in ausgeprägter Weise in Erscheinung tritt.

Nunmehr zog ich zur Erweiterung des Studiums der eingangs gestellten Frage eine Verbindung mit einer ganz andersartigen pharmakologischen Wirkungsrichtung heran, das Germanin (Bayer 205), das in seiner hohen Wirksamkeit noch nicht übertroffene Spezifikum gegen die von Trypanosoma gambiense hervorgerufene Schlafkrankheit. Das Germanin soll nach Fourneau folgende Formel besitzen :

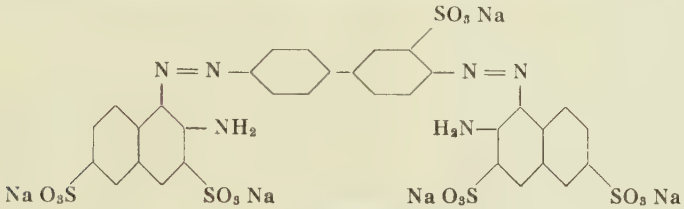


Germanin

Es sollte festgestellt werden, ob die trypanocide Wirksamkeit erhalten bleibt, wenn die Harnstoffbrücke —NH—CO—NH— oder die beiden mittleren Amidbrücken —NH—CO— durch den Tetrazolring ersetzt werden. Zunächst sei kurz der Weg geschildert, der zur Synthese des Germanins führte.

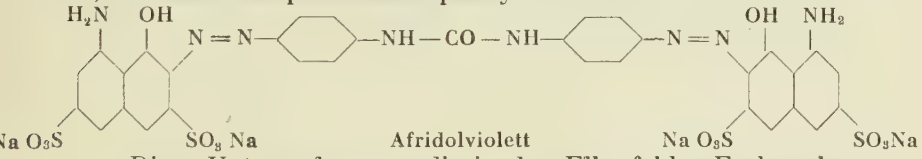
Die Auffindung des Germanins ist der von Paul Ehrlich begründeten chemotherapeutischen Forschung zu verdanken.

Ehrlich[7]) begann seine chemotherapeutischen Untersuchungen mit dem Ziele, Farbstoffe aufzufinden, die wie das Malachitgrün oder das Methylviolett die Eigenschaft haben sollten, Krankheitserreger im tierischen Körper abzutöten, ohne den Wirtsorganismus zu schädigen. Er entdeckte im Jahre 1904 die starke trypanocide Wirksamkeit des Trypanrotes, eines Farbstoffes der Benzidinreihe :



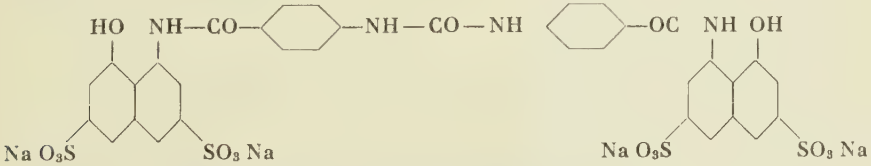
Trypanrot

Dem Trypanrot schloß sich die Auffindung weiterer wirksamer „Trypanfarbstoffe" an, wie z. B. die des ebenfalls der Benzidinreihe angehörenden Trypanblaus und des Afridolvioletts, das sich vom p-Diamidodiphenylharnstoff ableitet :



Afridolviolett

Diese Untersuchungen, die in den Elberfelder Farbwerken von W. Roehl fortgesetzt wurden, erhielten eine neue Richtung, als B. Heymann — von dem Gedanken geleitet, trypanocide farblose Verbindungen herzustellen — die Darstellung eines Stoffes veranlaßte, der sich vom Afridolviolett dadurch unterscheidet, daß die beiden Azogruppen durch die Amidbrücken —NH-CO— ersetzt sind :



Dieser Harnstoff besitzt tatsächlich eine schwache trypanocide Wirksamkeit. Der hiermit eingeschlagene neue Weg wurde weiterverfolgt und führte schließlich zur Synthese des Germanins.

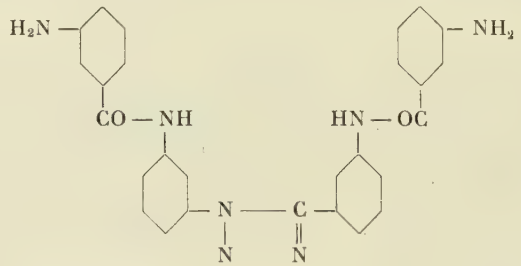
Das Germanin enthält weder die Azogruppen der sauren Trypanfarbstoffe, noch wie diese freie Amino- oder Oxygruppen.

[7]) Ehrlich und Shiga, Berl. Klin. Woch. 1904 [329], [361].

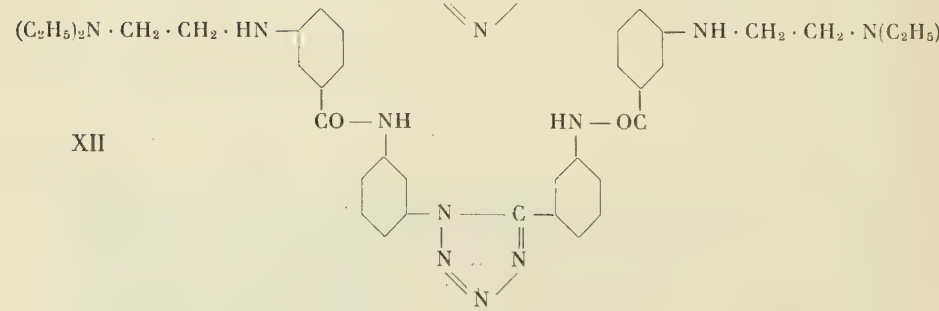
Es ist daher denkbar, daß die trypanocide Wirksamkeit sowohl des Germanins, als auch der Trypanfarbstoffe unter anderem durch die Anwesenheit der Sulfogruppen bedingt wird. Durch deren Salzbildung mit den basischen Zellbestandteilen der Trypanosomen könnte z. B. durch Störung der Kernteilung eine Vermehrung der Parasiten im Wirtsorganismus zum Stillstand gebracht werden.[8])

Aus experimentellen Gründen und in Anbetracht der Tatsache, daß die trypanocide Wirksamkeit nicht immer an das Vorhandensein von Sulfogruppen gebunden ist — die basischen Trypanfarbstoffe, wie z. B. die Triphenylmethanfarbstoffe Malchitgrün und Parafuchsin und der Acridinfarbstoff Trypaflavin enthalten keine Sulfogruppen —, und in der Annahme, daß die Sulfogruppen im Germanin vor allem die Erhöhung der Löslichkeit bedingen sollen, stellte ich solche germaninähnliche Tetrazole her, in denen sich an Stelle der beiden Naphtylaminosulfosäurereste des Germanins zwei endständige Aminogruppen befinden. Eine Erhöhung der Löslichkeit wurde bei diesen Substanzen durch Angliederung des Restes $-CH_2 . CH_2 . N(C_2H_5)_2$ an diese Aminogruppen bewirkt. Es wurden zunächst die folgenden sechs Verbindungen synthetisiert :

XI

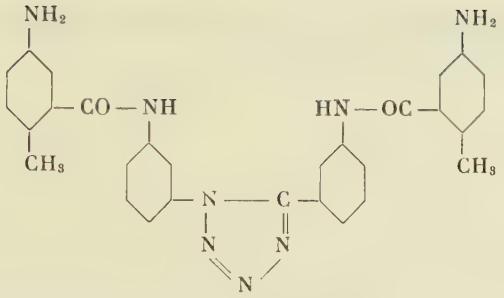


XII

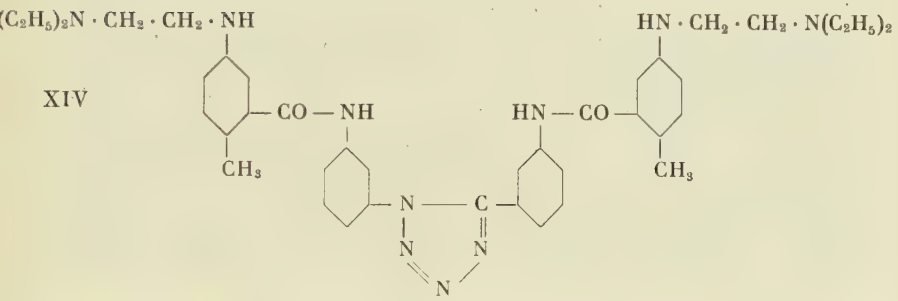


[8]) Roehl, D. med. Woch. 1926 48.

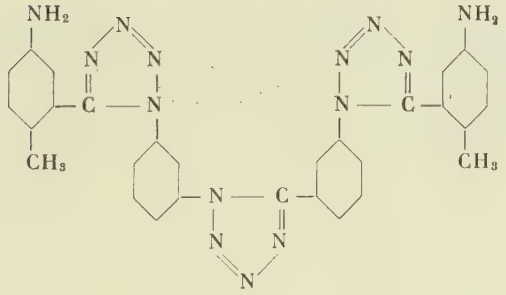
XIII



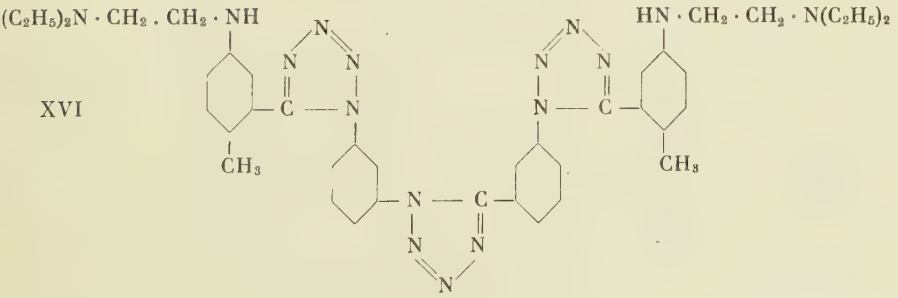
XIV



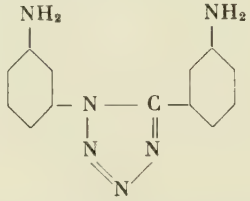
XV



XVI



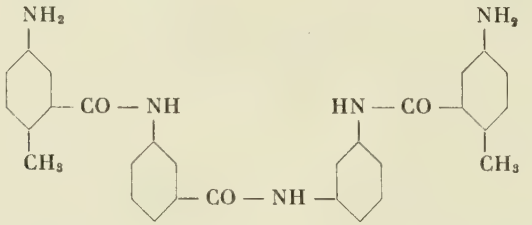
Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser Präparate wurde die Tetrazolverbindung



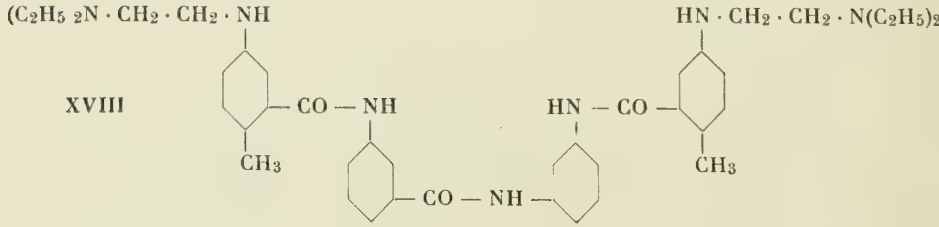
verwendet. Aus ihr wurde durch Umsetzung mit m-Nitrobenzoylchlorid und anschließende Reduktion der Nitrogruppen das Präparat XI erhalten und mittels 2-Methyl-5-Nitrobenzoylchlorid in entsprechender Weise die Verbindung XIII. Das Präparat XV entstand durch Umwandlung des aus $NH_2(m)—C_6H_4—N_4C—C_6H_4—NH_2(m')$ und 2-Methyl-5-Nitrobenzoylchlorid erhaltenen Anilides in das Imidchlorid und Reduktion der beiden Nitrogruppen des aus ihm dargestellten Tetrazoles. Aus den Verbindungen XI, XIII und XV wurden sodann durch Umsetzung mit Chloräthyldiäthylamin die Präparate XII, XIV und XVI erhalten.

Alle sechs Verbindungen besaßen keine oder nur eine sehr schwache trypanocide Wirksamkeit. Auch die Präparate XVII, XVIII und XIX, die sich von XIII bezw. XIV darin unterscheiden, daß die Tetrazolringe dieser beiden Stoffe durch die Amidbrücke — NH—CO— ersetzt ist, erwiesen sich als unwirksam :

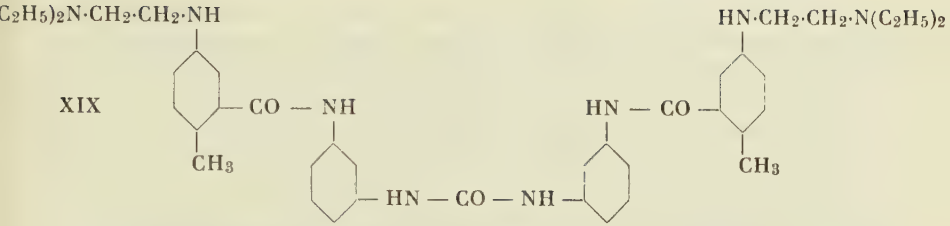
XVII



XVIII



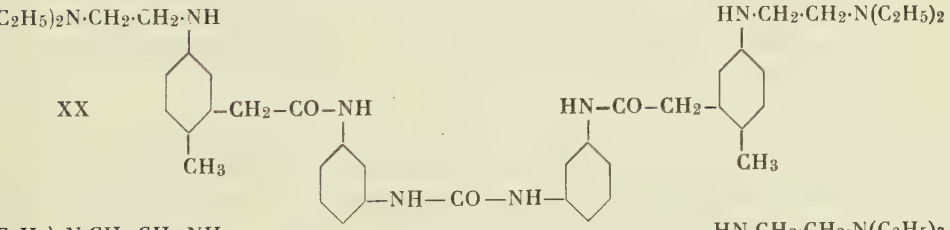
XIX



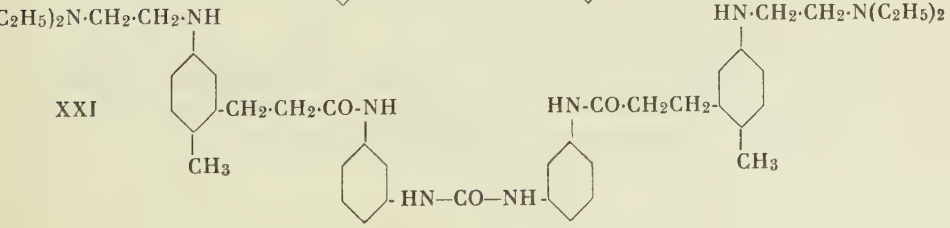
Es ist möglich, daß die Unwirksamkeit der Substanzen XI bis XIX durch die Endglieder bedingt ist. Es ist daher erforderlich, die Verhältnisse nochmals zu prüfen, nachdem die endständigen Aminogruppen, bzw. die Gruppen —NH · CH_2 · CH_2 · $N(C_2H_5)_2$, durch zwei Karboxylgruppen ersetzt sind, mit deren Hilfe dann die Angliederung der beiden Endglieder des Germanins, d. h. der Naphtylamino-2, 4, 6-trisulfosäurereste vorgenommen werden kann. Die Bearbeitung dieser Aufgabe, die mittels der bis jetzt verfügbaren chemischen Hilfsmittel nicht leicht zu lösen sein wird, wurde vorläufig zurückgestellt, dagegen die begonnene Untersuchung in einer anderen Richtung, die ebenfalls im Rahmen der Betrachtung liegt, ausgedehnt.

Es lassen sich weitere Varianten vom Typus der Präparate XI bis XIX darstellen, wenn man die beiden die Phenylreste dieser Verbindungen verknüpfenden Gruppen — NH—CO — durch die Gruppen — NH—CO · CH_2— oder — NH—CO · CH_2 · CH_2— ersetzt. So stellte ich mittels m,m'-Diamidodiphenylharnstoff und zweier neuen zu diesem Zwecke dargestellten Säuren, der 2-Methyl-5-Nitrophenylessigsäure und der 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäure, die Verbindungen XX und XXI her. Sie enthalten ebenfalls die löslich machenden Endglieder —NH . CH_2 . CH_2 . $N(C_2H_5)_2$:

XX



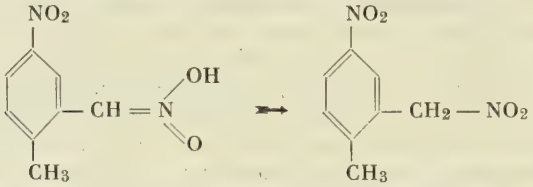
XXI



Auch diese beiden Präparate waren unwirksam. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Unwirksamkeit der 11 untersuchten Präparate offenbar den unzweckmäßigen Endgliedern zuzuschreiben ist. Die einwandfreie Beurteilung des Einflusses des Tetrazolringes auf die trypanocide Wirksamkeit wird demnach erst dann erfolgen können, wenn es gelingt, ähnliche Substanzen herzustellen, die an Stelle der basischen Endgruppen die Endglieder des Germanins enthalten. Immerhin aber wurde die Möglichkeit der Synthese höhermolekularer Stoffe mit in das Molekül eingeschalteten Tetrazolringen erwiesen.

Zur Herstellung der zur Synthese der Verbindungen XX und XXI benötigten beiden Säurechloride war die Darstellung von 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid erforderlich. Da ich im Besitze größerer Mengen dieser Substanz war, führte ich anschließend mit ihrer Hilfe noch einige Versuche aus, die nicht im Zusammenhang mit dem eigentlichen Thema der vorliegenden Arbeit standen.

So wurde aus der entsprechenden Jodverbindung, die aus dem Chlorid durch Umsetzung mit Jodkalium erhalten wurde, das 2-Methylphenylnitromethan dargestellt, um die Umlagerungsgeschwindigkeit seiner Aciform in die Neutralform



mit der Umlagerungsgeschwindigkeit der Aciform des Phenylnitromethans zu vergleichen. Es zeigte sich, daß die Aciform des 2-Methyl-5-Nitrophenylnitromethans viel unbeständiger ist. Schon nach 10 Minuten langem Stehen ihrer alkoholischen Lösung bei Zimmertemperatur rief Eisenchlorid keine Dunkelfärbung mehr hervor.

Eine Probe des 2-Methyl-5-Nitrophenylnitromethans wurde durch 2stündiges Erhitzen im Rohr auf 110° mit einigen ccm konzentrierter Salzsäure quantitativ in 2-Methyl-5-Nitrobenzoesäure verwandelt.

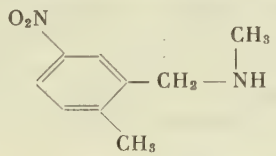
Schließlich benutzte ich das 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid um die Haftfestigkeiten zu vergleichen, die der 2-Methyl-5-Nitrobenzylrest einerseits und der m-Nitrobenzylrest andererseits dem Stickstoff gegenüber besitzen.

Auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen, die J. v. Braun und Mitarbeiter in den letzten Jahren über die Haftfestigkeit von Benzylresten am Stickstoff im hiesigen Institut ausgeführt haben, läßt sich für das Gesamtgebiet der bis jetzt untersuchten Benzylreste folgende Haftfestigkeitsreihe[9]) aufstellen, in welcher die Bindungsfestigkeit der Benzylreste (B) von links nach rechts zunimmt:

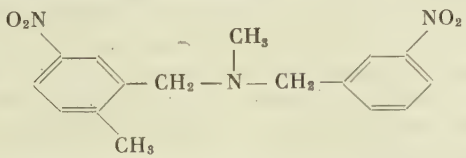
$CH_3O(p)B—$, $C_6H_5(p)B—$, $C_6H_{11}(p)B—$, $C_6H_5(p)C_6H_4(p)B—$, $C_2H_5(p)B—$, $CH_3(p)B—$, $CH_3(m)B—$, $\|HB—\|$, $FB—$, $C_2H_5(o)B—$, $CH_2{=}CH(o)B—$, $C_6H_5(o)B—$, $CH_3(o)B—$, $Cl(p)B—$, $Br(p)B—$, $J(p)B—$, $Cl(m)B—$, $Br(m)B—$, $J(m)B—$, $Cl(o)B—$, $Br(o)B—$, $J(o)B—$, $NO_2(o,m,p)B—$.

Wie aus dieser Haftfestigkeitsreihe hervorgeht, wird die Haftfestigkeit e r h ö h t, wenn z. B. Methyl in ortho-Stellung oder die Nitrogruppe in beliebiger Stellung zur CH_2-Gruppe in den Benzolkern des Benzylrestes eingeführt wird. Mit Hilfe des 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorides suchte ich nun die Frage zu beantworten, ob durch die g l e i c h z e i t i g e Einführung sowohl der orthoständigen Methylgruppe, als auch der Nitrogruppe eine weitere Erhöhung der Haftfestigkeit des Nitrobenzylrestes erzielt werden kann, des Restes, der von sämtlichen bisher untersuchten Benzylresten die größte Haftfestigkeit besitzt.

Zur Entscheidung der Frage wurde zunächst aus 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid und Methylamin die sekundäre Base



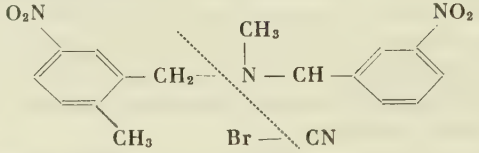
hergestellt, aus dieser durch Umsetzung mit m-Nitrobenzylbromid die tertiäre Base gewonnen



die der v. Braunschen Bromcyanspaltung unterworfen wurde. Das Ergebnis war ebenso eindeutig wie unerwartet: zu nahezu 90% der theoretisch möglichen Menge wurde reines 2-Methyl-5-

[9]) A 507 (1933) 1.

Nitrobenzylbromid erhalten. Die Spaltung verlief also in folgender Weise :



Die bindungsfestigenden Wirkungen der Nitrogruppe einerseits und der ortho-substituierten Methylgruppe andererseits addieren sich also nicht, sondern die Haftfestigkeit wird im Gegenteil herabgesetzt, wenn diese Gruppen gleichzeitig in den Benzylrest eingeführt werden. Eine befriedigende Erklärung für diese Tatsache läßt sich vorläufig noch nicht geben.

Beschreibung der Versuche.

A. Antipyrinabkömmlinge.

Präparat I

a). 32 g p-Nitrobenzanilid wurden mit 28 g Phosphorpentachlorid und 50 g Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad bis zur restlosen Verflüssigung erwärmt, das Oxychlorid hierauf im Vakuum abdestilliert und das Imidchlorid in Chloroform gelöst. Durch Umsetzung mit 20 ccm einer 9%igen[10]) Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform (2 Mol N_3H) wurden 32 g (90%) des reinen Tetrazoles $C_6H_4 . N_4C . C_6H_4 . NO_2$ erhalten (Smp. 157—158°).

b). 30 g dieses Tetrazoles wurden in der Lösung von 100 g Zinnchlorür in 100 g konzentrierter Salzsäure suspendiert. Nach wenigen Minuten begann unter Selbsterwärmung Lösung der Nitroverbindung. Die klare Lösung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in weißen Flocken ausgeschiedene Base wurde aus verd. Methanol umkristallisiert: farblose Nädelchen, Smp. 157 bis 158°. Ausbeute : 20 g (77%).

c). 20 g der Base wurden in salzsaurer Lösung diazotiert und durch Eingießen der kalten Diazoniumchloridlösung in eine

[10]) 9 g N_3H in 100 ccm Lösung.

kalte Lösung von 60 g Zinnchlorür in 80 g konz. Salzsäure das Hydrazin $C_6H_4—N_4C—C_6H_4—NHNH_2$ hergestellt, das durch Eingießen des Reduktionsgemischs (nach 1stündigem Stehen bei Zimmertemperatur) in eiskalte 25%ige Natronlauge in schwach gefärbten Flocken ausgefällt und nach dem Abpressen auf Ton aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt: ab 143° Zersetzung. Ausbeute: 14 g (60%).

Das Hydrazin, das bereits von Dr. R. Michaelis im hiesigen Institut hergestellt worden ist, wurde durch den Phenylthioharnstoff und die Acetylverbindung charakterisiert. — Eine kleine Menge des Hydrazins wurde durch schwaches Erwärmen in Phenylsenföl gelöst. Aus der Lösung schied sich der *Phenylthioharnstoff* nach wenigen Minuten feinkristallin aus. Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde er mit Petroläther (60°) verrieben, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kriställchen schmolzen unter Zersetzung bei 211°.
168,4 mg Subst.: 98,1 mg $BaSO_4$
Ber. für $C_{20}H_{17}N_7S$: S 8,27%; Gef. S 8,00%.

Die durch Erwärmen des Hydrazins mit Essigsäureanhydrid hergestellte, in heißem Wasser sehr schwer lösliche, in Alkohol lösliche *Acetylverbindung* schmolz bei 199—200°.

d). Pyrazolon. — Die durch 5-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad von 12 g des Hydrazins mit 7 g Acetessigester entstandene zähflüssige hellgelbbraune Masse wurde im Oelbad langsam auf 150° erhitzt. Ab 125° begann die Masse zu schäumen. Nach 3stündigem Erhitzen auf 150° wurde die nach dem Erkalten glasig-fest gewordene Masse mit Methanol verrieben, das abgesaugte Rohprodukt (7 g) nach dem Trocknen in Chloroform gelöst und aus der Lösung das Pyrazolon als orangegelbes Pulver mit Aether gefällt. Das Pyrazolon schmolz unter Zersetzung bei 212—213°; es war löslich in Chloroform, kaum löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 6,3 g (40%).
31,2 mg Subst.: 7,09 ccm N (19°, 760 mm)
Ber. für $C_{17}H_{14}ON_6$: N 26,40%; Gef. N 26,57%.

e). Methylierung. — 6 g Pyrazolon wurden mit 5 g Jodmethyl (2 Mol) und 50 ccm Methanol 48 Stunden im Rohr auf 98° erwärmt. Die entstandene dunkelrotbraune Lösung wurde eingedunstet. Der glasig-feste Rückstand wurde mit Natronlauge verrieben, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das rotbraune, in Aether und Wasser unlösliche, in Alkohol und verdünnten Säuren lösliche Antipyrinderivat schmolz unter Zer-

setzung bei 102—107°. Ausbeute: 2,2 g (35%).
3,05 mg Subst.: 0,66 ccm N (18°, 755 mm)
Ber. für $C_{18}H_{16}ON_6$: N 25,30%; Gef. N 25,21%.

Präparat II

a). 40 g Benz-p-nitranilid wurden mit 35 g Phosphorpentachlorid und 50 g Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsmasse verflüssigte sich innerhalb von 7 Minuten restlos unter lebhafter HCl-Entwicklung. Das Oxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert und die zurückgebliebene hellgelbbraune Kristallmasse des Imidchlorids in 130 ccm Chloroform gelöst. 15 Minuten nach dem Versetzen dieser Lösung mit 150 ccm einer 8%igen Lösung von N_3H in Chloroform (1,5 Mol N_3H) begann unter ruhiger HCl-Entwicklung die Abscheidung des gelblichen feinkristallinen Tetrazols. Nach 7stündigem Stehen wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert, der kristalline Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Das schwach gelbliche Tetrazol schmolz bei 155°, war löslich in warmem Benzol, schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 33 g (75%).
96,4 mg Subst.: 21,78% N (18°, 759 mm)
Ber. für $C_{13}H_9N_5O_2$: N 26,22%; Gef. N 26,47%.

b). Reduktion. — 30 g des Tetrazoles wurden in der Lösung von 100 g Zinnchlorür in 100 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach kurzem Stehen begann unter starker Selbsterwärmung Lösung der Nitroverbindung und gleichzeitig Ausscheidung des kristallinen Zinndoppelsalzes. Nach 1stündigem Stehen wurde mit Wasser bis zur restlosen Lösung versetzt und die Lösung in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in weißen Flocken ausgeschiedene Base wurde aus Benzol umkristallisiert: perlmuttglänzende Schüppchen vom Schmelzpunkt 174—175°. Löslich in warmem Benzol, sehr schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 22 g (85%).
86,3 mg Subst.: 22,4 ccm N (17°, 755 mm)
Ber. für $C_{13}H_{11}N_5$: N 29,54%; Gef. N 29,66%.

c). 20 g der Base wurden in Salzsäure (30 g konz. Salzsäure + 50 ccm Wasser) heiß gelöst, die Lösung rasch auf 0° gekühlt und die Suspension des Chlorhydrates mit der Lösung von 6 g Natriumnitrit in 8 ccm Wasser versetzt. Unter ständigem Rühren löste sich das Chlorhydrat innerhalb 40 Minuten bis auf eine seidig schimmernde Trübung. Die schwach gelbliche Lösung des Diazoniumchlorides wurde langsam in die eiskalte Lösung

von 40 g Zinnchlorür in 40 g konz. Salzsäure eingegossen. Die entstehende flockige Fällung löste sich anfangs wieder beim Umschütteln. Sobald aber die Diazoniumchloridlösung vollständig zugeflossen war, verwandelte sich das Reduktionsgemisch in eine schaumige breiartige Masse. Nach Zusatz weiterer 50 ccm konz. Salzsäure und 15minütigem kräftigem Schütteln wurde Wasser bis zur restlosen Lösung zugesetzt und die Lösung in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Das Hydrazin, das in weißen Flocken ausfiel, wurde nach dem Abpressen auf Ton aus Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 158—161° u. Zers. Löslich in Alkohol. Ausbeute: 16 g (77%).
81,7 mg Subst.: 23,50 ccm N (19°, 757 mm)
Ber. für $C_{13}H_{12}N_6$: N 33,34%; Gef. N 33,49%.

Phenylthioharnstoff. — Eine Probe des Hydrazins wurde unter schwachem Erwärmen in Phenylsenföl gelöst. Sofort nach erfolgter Lösung begann die Ausscheidung des farblosen feinkristallinen Thioharnstoffes. Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Kristallmasse mit Petroläther (60°) verrieben, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt 203° u. Zers.
195,7 mg Subst.: 113,7 mg $BaSO_4$.
Ber. für $C_{20}H_{17}N_7S$: S 8,27%; Gef. S 7,98%.

Die *Acetylverbindung* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 202°.

d). Pyrazolon. — Die durch 5stündiges Erwärmen von 14 g Hydrazin mit 8,5 g Acetessigester auf dem Wasserbad entstandene rötlichbraune zähe Masse wurde im Oelbad langsam auf 180° erhitzt. Ab 165° begann die Masse zu schäumen. Nach 1½stündigem Erhitzen auf 180° wurde die nach dem Erkalten glasig-fest gewordene Masse mit Methanol verrieben und das abgesaugte Rohprodukt aus heißem Chloroform umkristallisiert. Das als orangegelbes Pulver erhaltene Pyrazolon schmolz unter Zers. bei 245°—248°. Löslich in heißem Chloroform, sehr schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 8,5 g (45%).
41,0 mg Subst.: 96,5 mg CO_2, 17,2 mg H_2O
Ber. für $C_{17}H_{14}ON_6$: C 64,15%, H 4,40%; Gef. C 64,20%, H 4,69%

e). Methylierung. — 7,3 g Pyrazolon wurden mit 6,4 g Jodmethyl (2 Mol) und 50 ccm Methanol im Rohr 55 Stunden auf 95° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die dunkelbraune Lösung eingedunstet. Der glasig-feste Rückstand wurde mit verd. Natronlauge verrieben, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das noch schwach halogenhaltige Pulver wurde noch-

mals mit Natronlauge behandelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Methanol gelöst. Aus der Lösung schied sich das Antipyrinderivat nach dem Versetzen mit Aether und 1stündigem Stehen in gelbbraunen Kriställchen vom Schmelzpunkt 106 bis 110° (u. Zers.) ab. Löslich in Alkohol und Wasser. Ausbeute: 2,1 g (30%).
98,7 mg Subst.: 21,5 ccm N (17°, 759 mm)
Ber. für $C_{18}H_{16}ON_6$: N 25,30%; Gef. N 25,61%.

Präparat III

Acetaminoantipyrinimidchlorid. — 2 g Acetylaminoantipyrin wurden mit 1,7 g PCl_5 und 5 ccm $POCl_3$ unter ständigem Schütteln auf dem Wasserbad schwach erwärmt (30°). Nach 30 Minuten hatte sich das Gemisch restlos verflüssigt. Die gelbbraune sirupöse Masse wurde mit trocknem Benzol verrieben. Die ausgeschiedene hellgelbe kristalline Substanz wurde scharf abgesaugt, mehrmals mit Benzol verrieben und im Vakuum getrocknet: 2 g, ab 135° Zers., unlösl. in Benzol, sehr schw. lösl. in Chloroform, leicht lösl. in Wasser und Alkohol. Nach längerem Liegen an der Luft klebrig.
159,3 mg Subst.: 139,6 mg AgCl
Gef. Cl. 21,68%; Ber. 13,47% für $C_{13}H_{14}ON_3Cl$
23,66% für $C_{13}H_{14}ON_3Cl$, HCl
18,90% für $C_{26}H_{29}O_2N_6Cl_3$

— — — — — — — —

a). Chloracetyl-4-Aminoantipyrin. — Zur Lösung von 40,5 g 4-Aminoantipyrin in 150 ccm trocknem Benzol wurden tropfenweise unter kräftigem Schütteln und Kühlen 11,3 g Chloracetylchlorid gegeben (1 Mol Chlorid auf 2 Mol Aminoantipyrin). Das ausgeschiedene rötlichgelbe Reaktionsprodukt wurde abgesaugt. Nachdem Reste von Benzol mit Aether entfernt worden waren, wurde es mit verdünntem Ammoniak solange verrieben, bis keine rötlich gefärbten Bestandteile mehr vorhanden waren. Die jetzt vollkommen farblosen Kristallflocken wurden abgesaugt (25 g; Schmelzpunkt: 162—169°). Aus der Lösung in Chloroform wurde das Chloracetyl-4-Aminoantipyrin durch Aether in haarfeinen farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 186° gefällt. Löslich in Chloroform und verdünnten Säuren, sehr schwer löslich in Benzol, unlöslich in Aether. Ausbeute: 19 g aus 11,3 g Chloracetylchlorid (67%).
181,2 mg Subst.: 95,1 mg AgCl
Ber. für $C_{13}H_{14}O_2N_3Cl$: Cl 12,70%; Gef. Cl 12,98%.

b). Imidchlorid. — 17,5 g Chloracetyl-4-Aminoantipyrin wurden mit 13 g Phosphorpentachlorid und 60 g Phosphoroxychlorid vermischt. Unter ständigem Schütteln und schwachem Erwärmen hatte sich die Reaktionsmasse innerhalb 30 Minuten restlos verflüssigt. Aus der gelbbraunen Flüssigkeit hatten sich nach 24stündigem Stehen große gelbliche Kristalle des Imidchloridchlorhydrates abgeschieden. Das Oxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert, eine Probe der Kristalle auf Ton gepreßt und im Vakuum völlig von Oxychlorid befreit, dann mit trockenem Benzol verrieben und nochmals im Vakuum auf Ton getrocknet. Schmelzpunkt 101—103°, an der Luft klebrig werdend. Leicht löslich in Chloroform, kaum löslich in Aether, unlöslich in Benzol. Ausbeute: 17 g (85%).
221,2 mg Subst.: 296,0 mg AgCl
Ber. für $C_{13}H_{13}ON_3Cl_2$: Cl 23,80%
Ber. für $C_{13}H_{13}ON_3Cl_2 . HCl$: Cl 31,80%; Gef. Cl 31,10% Cl.

1 g des Imidchloridchlorhydrates wurde in wenigen Tropfen Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Ammoniak versetzt. Nach einer Minute kristallisierten farblose Nädelchen aus: Smp. 186°; Mischschmelzpunkt mit Chloracetyl-4-Aminoantipyrin 186°.

c). Tetrazol. — Die Hauptmenge des Imidchloridchlorhydrates wurde in 50 ccm trockenem Chloroform gelöst und die Lösung unter Eiskühlung langsam mit 65 ccm einer 8%igen Lösung von N_3H in Chloroform (2 Mol N_3H) versetzt. Es setzte sofort lebhafte HCl-Entwicklung ein, die stark nachließ, nachdem etwa die Hälfte der N_3H-Lösung zugesetzt war. Die Lösung war nach 12-stündigem Stehen unverändert rotbraun klar. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum zurückgebliebene glasigfeste gelbbraune Rückstand wurde in Methanol gelöst und die Lösung mit verdünntem Ammoniak versetzt. Die ausgeschiedene gelblichbraune Kristallmasse wurde abgesaugt und in Methanol gelöst. Aus der Lösung kristallisierte das Tetrazol bei allmählichem Versetzen mit Wasser in farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 166—167°. Löslich in Methanol, Aceton und Chloroform, schwer löslich in heißem Wasser und Benzol. Aus der Lösung in Chloroform kann es mit Aether in farblosen Nädelchen gefällt werden. Ausbeute: 15 g (60%).
102,9 mg Subst.: 24,2 ccm N (19°, 766 mm)
Ber. für $C_{13}H_{13}ON_6Cl$: N 27,63%; Gef. N 27,70%.

d). Umsetzung mit Dimethylamin. — 5 g des Tetrazols wurden mit 10 g reinem Dimethylamin (13 Mol) im

Rohr 5 Stunden auf 70° erwärmt. Die entstandene gelbbraune Flüssigkeit wurde eingedunstet, die zurückgebliebene Kristallmasse mit 25%iger Natronlauge verrieben und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Auszugs über Natriumsulfat wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Die hierbei als Rückstand erhaltene Kristallmasse wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert. Die farblosen Nädelchen der Base schmolzen bei 125°. Löslich in Alkohol, Wasser und Chloroform, schwerer löslich in Aether und Benzol. Ausbeute : 4,2 g (80%).

129,3 mg Subst. : 272,5 mg CO_2, 71,42 mg H_2O
Ber. für $C_{15}H_{19}ON_7$: C 57,51%; H 6,07%;
Gef. C 57,48%, H 6,18%.

Das *Pikrat* schmolz u. Zers. bei 98°, das *Chlorhydrat* u. Zers. bei 174—175°. Mit Jodmethyl setzte sich die Base in der Kälte sofort um zum farblosen kristallinen *Jodmethylat,* das, aus der Lösung in absolutem Methanol mit Aether gefällt, u. Zers. bei 230—233° schmolz. Es war leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol, unlöslich in Aether und Benzol.

Präparat IV

6 g des unter 3 c) beschriebenen Tetrazols wurden über kleiner Flamme mit 11 g Diäthylamin (8 Mol) bis zur Lösung erwärmt. Nach wenigen Minuten begannen sich farblose Nädelchen aus der Lösung abzuscheiden. Die Lösung wurde eingeengt, mit 30%iger Natronlauge versetzt, mehrmals mit Chloroform geschüttelt und das Chloroform nach dem Trocknen des Auszugs über Natriumsulfat im Vakuum abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde zweimal aus Aether umkristallisiert. Die farblosen Nädelchen der Base schmolzen bei 90,5°. Leicht löslich in Chloroform, löslich in Alkohol und Wasser, Aether und Benzol. Ausbeute : 3,6 g (52%).

127,7 mg Subst.: 279,3 mg CO_2, 78,53 mg H_2O
Ber. für $C_{17}H_{23}ON_7$: C 59,82%, H 6,75%;
Gef. C 59,65%, H 6,88%.

Beim Versetzen der ätherischen Lösung der Base mit einer ätherischen Lösung von Pikrinsäure schied sich das *Pikrat* zähfest ab. Nach dem Abgießen der Lösung, Verreiben des Pikrates mit wenig Alkohol und mehrstündigem Stehen war das Pikrat in gelblichen Kriställchen kristallisiert. Aus heißem Wasser umkristallisiert, schmolz es bei 146°. Löslich in Alkohol, heißem Wasser, schwer löslich in Aether. Beim Versetzen der ätherischen Lösung der Base mit ätherischer Salzsäure fiel das *Chlorhydrat* in farb-

losen Kriställchen aus. Es war hygroskopisch und schmolz bei 98°. Zur Darstellung des *Jodmethylates* wurde die Base in Jodmethyl gelöst. Nach wenigen Minuten begann das Jodmethylat auszukristallisieren. Nach 20 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde der entstandene Kristallbrei mit Aether verrieben und das abgesaugte Jodmethylat aus Methanol umkristallisiert; die schwach gelblichen Nädelchen schmolzen unter Zersetzung bei 185—186°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether.

Präparat VI

a). p-Nitrobenzoyl-4-Aminoantipyrin. — Die Lösung von 20 g 4-Aminoantipyrin in einer Lösung von 6 g NaOH in 120 ccm Wasser wurde unter kräftigem Schütteln allmählich mit der Lösung von 18,5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 40 ccm Aether versetzt. Die ausgeschiedenen festen Klumpen der intensiv gelben Nitrobenzoylverbindung wurden nach dem Waschen mit Wasser getrocknet und aus heißem Methanol umkristallisiert. Aus der Lösung kristallisierten beim Abkühlen schwach gelbgrüne seidig glänzende Nädelchen, die auf Ton zerrieben wurden. Das schwach gefärbte Pulver wurde nach kurzem Liegen an der Luft intensiv gelb. Smp.: ab 130° Sintern, bei 139° vorübergehende Verflüssigung unter Schäumen, dann wieder fest werdend und bei 176° schmelzend. Zur Entfernung des Kristallmethanols wurde das Pulver darauf fünf Stunden im Vakuum bei 110° getrocknet. Die gelbe Farbe verschwand allmählich; die schließlich nur noch schwach gelbliche Nitrobenzoylverbindung schmolz bei 176—177°. Sie war gut löslich in heißem Methanol, unlöslich in Aether. Ausbeute: 30 g aus 20 g Aminoantipyrin (85%).

108,5 mg Subst.: 244,0 mg CO_2; 45,2 mg H_2O

Ber. für $C_{18}H_{16}O_4N_4$: C 61,36%, H 4,55%;

Gef. C 61,33%, H 4,67%.

b). Imidchlorid und Tetrazol. — Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wurden 17,5 g staubtrockenes p-Nitrobenzoyl-4-aminoantipyrin mit 11 g Phosphorpentachlorid und 40 g Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Innerhalb von 20 Minuten hatte sich die Reaktionsmasse unter HCl-Entwicklung restlos verflüssigt. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids im Vakuum wurde das rotbraune sirupartige Imidchlorid in 70 ccm Chloroform gelöst und mit 50 ccm einer trockenen 8%igen Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform versetzt (2 Mol N_3H). Die sofort unter Selbst-

erwärmung einsetzende Reaktion wurde durch Kühlung in Eiswasser gemäßigt. Schon nach wenigen Minuten begann starke Ausscheidung des schwach gelblichen Tetrazoles. Nach 8-stündigem Stehen wurde das Tetrazol abgesaugt, Reste von Chloroform im Vakuum entfernt und das Tetrazol mehrmals mit Wasser gewaschen. Rohausbeute: 14 g (75%). Schmelzpunkt: 241°. Das Tetrazol war löslich in heißem Aceton und in Eisessig, unlöslich in Benzol und Methanol. Es wurde aus der Lösung in Eisessig durch allmählichen Zusatz von Wasser als feinkristallines, fast farbloses Pulver erhalten. Schmelzpunkt: ab 230° Dunkelfärbung, bei 242° schmelzend. Ausbeute: aus 17,5 g Nitrobenzoylverbindung 13,6 g Tetrazol (71%).
133,0 mg Subst. : 29,69 ccm N (21°, 752 mm)
Ber. für $C_{18}H_{15}O_3N_7$: N 25,99%; Gef. N 25,65%.

Aus der vom Rohprodukt filtrierten Lösung konnten nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum noch weitere 0,6 g reines Tetrazol isoliert werden.

c). Reduktion der Nitrogruppe. — 13 g der Nitroverbindung wurden in der Lösung von 28 g Zinnchlorür in 50 ccm konz. Salzsäure suspendiert. Bei Zimmertemperatur erfolgte keine merkliche Reaktion. Nach 20 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad war restlose Lösung erfolgt. Nach weiterem 20 Minuten langem Erwärmen wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und die klare Lösung in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in farblosen Kristallflocken ausgefallene Base wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: ab 235° begann Dunkelfärbung, bei 244,5° schmolz die Verbindung unter Zersetzung. Mischschmelzpunkt mit der Nitroverbindung: 222°. Die Base war löslich in Methanol, sehr schwer löslich in heißem Chloroform, unlöslich in Aether und Benzol. Ausbeute: aus 13 g Nitroverbindung 10,8 g Base (87%).
4,19 mg Subst.: 1,042 ccm N (23°, 752 mm)
Ber. für $C_{18}H_{17}ON_7$: N 28,24%; Gef. N 28,38%.
136,2 mg Subst. : 312,2 mg CO_2; 60,87 mg H_2O
Ber. C 62,25%, H 4,89%; Gef. C 62,51%, H 5,00%.

Aus der alkoholischen Lösung der Base kristallisierte nach dem Versetzen mit alkoholischer Pikrinsäure das *Pikrat* nach kurzem Reiben in hellgelben Nädelchen aus. Es schmolz bei 209°; es ist schwer löslich in Alkohol, löslich in Wasser.

Präparat IX

5 g der Base VI wurden mit 20 g Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit hatte sich die Base

restlos gelöst. Unter öfterem Nachgießen von Wasser wurde abgedampft, bis nur noch schwacher Essiggeruch wahrnehmbar war. Aus der noch heißen wässrigen Lösung kristallisierte die *Acetylverbindung* nach kurzem Reiben aus. Sie war löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in heißem Wasser. Die alkoholische Lösung zeigte starke Uebersättigungserscheinungen; auch nach starkem Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser setzte die Kristallisation erst nach längerem Reiben ein. Schmelzpunkt: 241—242°; Mischschmelzpunkt mit Base 7 218°.
33,7 mg Subst.: 76,5 mg CO_2; 14,4 mg H_2O (mit $KClO_3$ verbr.)
Ber. für $C_{20}H_{19}O_2N_7$: C 61,70%, H 4,88%; Gef. C 61,98%, H 4,78%.

Präparat VII

a). m-Nitrobenzoyl-4-Aminoantipyrin. — Die Lösung von 14 g 4-Aminoantipyrin und 12 g Natriumkarbonat in 80 ccm Wasser wurde mit der Lösung von 13 g m-Nitrobenzoylchlorid in 40 ccm Aether 10 Minuten kräftig geschüttelt. Die Nitrobenzoylverbindung schied sich in hellgelbbraunen festen Klümpchen aus; sie wurde nach dem Zerreiben, Waschen mit Wasser und Trocknen aus Methanol umkristallisiert. Zur Entfernung von Kristallmethanol wurde die fein zerriebene Substanz im Vakuum 20 Stunden auf 110° erwärmt. Das schwach gelbliche Pulver schmolz bei 198,5°. Ausbeute: Aus 14 g 4-Aminoantipyrin 20 g m-Nitrobenzoylverbindung (83%). Die Verbindung war löslich in Methanol, kaum löslich in heißem Benzol, unlöslich in Aether.
103,5 mg Subst. : 234,2 mg CO_2; 44,4 mg H_2O
Ber. für $C_{18}H_{16}O_4N_4$: C 61,36%, H 4,55%; Gef. C 61,72%, H 4,80%.

b). Imidchlorid und Tetrazol. — 17,5 g des m-Nitrobenzoyl-4-Aminoantipyrins wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 11 g Phosphorpentachlorid und 90 g Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Innerhalb von 20 Minuten verflüssigte sich die Reaktionsmasse restlos unter ruhiger HCl-Entwicklung. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids im Vakuum blieb das Imidchlorid als braungelbe zähfeste Masse zurück. Es wurde in Chloroform gelöst, die Lösung mit 50 ccm einer 10%igen Lösung von N_3H in Chloroform versetzt. Nach 2tägigem Stehen wurde von geringfügiger weißer Abscheidung filtriert, das Chloroform im Vakuum abdestilliert und der rotbraune glasig-zähe Rückstand mit Methanol verrieben. Nach Zusatz von wenig Wasser zu der viskosen Lösung und kurzem Reiben kristallisierte das Tetrazol aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurde es in farblosen Kriställchen

vom Schmelzpunkt 193° erhalten (Mischschmelzpunkt mit m-Nitrobenzoyl-4-Aminoantipyrin 176°). Löslich in Aceton und Eisessig, schwerer löslich in heißem Methanol und heißem Benzol. Ausbeute: 7,8 g aus 17,5 g Nitrobenzoylverbindung (41%).
103,4 mg Subst. : 23,8 ccm N (28°, 753 mm)
Ber. für $C_{18}H_{15}O_3N_7$: N 25,99%; Gef. N 26,29%.

c). Reduktion. — 7 g des Nitrokörpers wurden in der Lösung von 10 g Zinnchlorür in 50 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach 30minütigem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte sich alles klar gelöst. Die Lösung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und in 30%ige eiskalte Natronlauge gegossen. Die in farblosen Kristallflocken ausgefallene Base wurde nach dem Absaugen aus Methanol umkristallisiert: farblose Nädelchen vom Schmelzpunkt 240°. Die Base ist leicht löslich in Methanol, unlöslich in Aether. Ausbeute: 5,8 g (90%).
146,4 mg Subst. : 36,3 ccm N (24°, 756 mm)
Ber. für $C_{18}H_{17}ON_7$: N 28,24%; Gef. N 28,38%.

Die in heißem Wasser kaum, in heißem Alkohol mäßig lösliche *Acetylverbindung* schmilzt bei 199—200°. Das in heißem Wasser schwer lösliche *Pikrat* schmilzt bei 158—160°.

Präparat VIII

a). 3,5-Dinitrobenzoyl-4-Aminoantipyrin. Die Lösung von 10 g 4-Aminoantipyrin und 10 g Natriumkarbonat in 50 ccm Wasser wurde unter kräftigem Schütteln mit der Lösung von 11,5 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 10 ccm Aether versetzt. Das intensiv gelbe, feinkristalline Reaktionsprodukt wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert. Die hellgelben Nädelchen wurden auf Ton zerrieben und das Pulver im Vakuum 7 Stunden bei 110° getrocknet. Schmelzpunkt: 248°. Löslich in Methanol und Eisessig. Ausbeute: 15 g (80%).
137,6 mg Subst. : 276,3 mg CO_2, 46,65 mg H_2O
Ber. für $C_{18}H_{15}O_6N_5$: C 54,41%, H 3,78%; Gef. C 54,72%, H 3,79%.

b). Imidchlorid und Tetrazol. — 12 g 3,5-Dinitrobenzoyl-4-Aminoantipyrin wurden mit 6,5 g Phosphorpentachlorid und 200 g Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Innerhalb 45 Minuten hatte sich die Reaktionsmasse restlos verflüssigt. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids im Vakuum wurde das hellgelbe zähflüssige Imidchlorid mit 50 ccm einer 9%igen Lösung von N_3H in Chloroform versetzt. Das Imidchlorid ging rasch in Lösung. Nach 2tägigem Stehen wurde von einer geringfügigen weißen Ausscheidung

filtriert und das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Der orangegelbe sirupartige Rückstand wurde in einem Gemisch von 50 Teilen Methanol und 50 Teilen Wasser gelöst. Beim Alkalisieren der Lösung fiel das Tetrazol in Form eines dunkelvioletttbraunen Niederschlages aus. Das Rohprodukt (11,8 g) sinterte ab 100°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus verdünntem Methanol wurde das Tetrazol in einer Ausbeute von 9,6 g (77%) als hellbraunviolettes mikrokristallines Pulver vom Schmelzpunkt 212—213° erhalten. Löslich in Methanol, Aceton, Eisessig und 4-normaler Salzsäure.
120,0 mg Subst. : 27,7 ccm N (27°, 748 mm)
Ber. für $C_{18}H_{14}O_5N_8$: N 26,54%; Gef. N 26,37%.

c). Reduktion. — 6 g des Dinitrokörpers wurden in die Lösung von 30 g Zinnchlorür in 80 g konz. Salzsäure eingetragen. Hierbei ging der größte Teil des Tetrazols sofort in Lösung. Nach 15 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad war restlose Lösung erfolgt. Die orangegelbe Lösung wurde nach weiterem 25minütigem Erwärmen mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in gelbbraunen Flocken ausgefallene Base wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol in Form eines schwach gefärbten Pulvers vom Schmelzpunkt 232,5° erhalten. Löslich in Methanol und Aceton. Ausbeute: 4 g (66%).
109,6 mg Subst. : 29,25 ccm N (19°, 758 mm)
Ber. für $C_{18}H_{18}ON_8$: N 30,94%; Gef. N 31,12%.

Aus der alkoholischen Lösung der Base fiel nach dem Versetzen mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure das grünlichgelbe, in heißem Wasser und heißem Alkohol lösliche *Pikrat* aus. Schmelzpunkt 211°.

Präparat X

a). p-Nitrobenzoylverbindung der Base VIII. Die Lösung von 17 g der Base 11 in 120 ccm Pyridin wurde mit der Lösung von 9,3 g p-Nitrobenzoylchlorid in 25 ccm Aether versetzt. Nach 30 Minuten langem Stehen wurde die Lösung, aus der sich bereits ein Teil des Reaktionsproduktes als feinkristalliner gelblichweißer Niederschlag ausgeschieden hatte, solange mit Wasser versetzt, bis weiterer Wasserzusatz keine Trübung mehr bewirkte. Die abgesaugte und getrocknete Nitrobenzoylverbindung wurde nochmals in Pyridin gelöst und aus der Lösung durch Versetzen mit Wasser zur Ausscheidung gebracht. Die nahezu farblose, feinkristalline Verbindung schmolz unter Zer-

setzung bei 264°. Sie war schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute : 17,5 g (70%).
103,8 mg Subst. : 235,2 mg CO_2, 38,1 mg H_2O
Ber. für $C_{25}H_{20}O_4N_8$: C 60,48%, H 4,04%;
Gef. C 60,39%, H 4,11%.

b). Imidchlorid und Tetrazol. — 15 g der Nitrobenzoylverbindung wurden mit 6,5 g Phosphorpentachlorid und 400 ccm Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Die Umsetzung erfolgte unter lebhafter HCl-Entwicklung, nach deren Aufhören das Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert wurde. Das Imidchlorid blieb als grünlichgelbe Kristallmasse zurück.

Eine Probe des Imidchlorids wurde auf Ton abgepreßt, im Vakuum von den letzten Resten Oxychlorid befreit und aus Chloroform umkristallisiert. Die grünlichgelben Nädelchen schmolzen u. Zers. bei 190°. Das Imidchlorid war löslich in Chloroform, unlöslich in Benzol und Methanol. Aus der Lösung des Imidchlorides in Eisessig schied sich beim Versetzen der Lösung mit Wasser reines Ausgangsanilid ab. (Smp. 259—260°).
234,2 mg Subst. : 65,8 mg AgCl
Ber. für $C_{25}H_{19}O_3N_8Cl$: 6,89% Cl ; Gef. 6,95% Cl.

Die Hauptmenge des Imidchlorids wurde in 200 ccm Chloroform gelöst und die Lösung mit 25 ccm einer 9%igen Lösung von N_3H in Chloroform versetzt. Nach 30 Minuten begann Abscheidung des schwach gelblichen, feinkristallinen Tetrazoles. Nach 12stündigem Stehen wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (14 g) schmolz bei 250°. Aus der Lösung in heißem Eisessig fiel das Tetrazol bei Zusatz von Wasser als gelbliches mikrokristallines Pulver vom Schmelzpunkt 252° aus. Löslich in heißem Methanol und heißem Eisessig. Ausbeute : 13,3 g (85%).
169,8 mg Subst. : 42,4 ccm N (16°, 765 mm)
Ber. für $C_{25}H_{19}O_3N_{11}$: N 29,56%; Gef. N 29,69%.

c). Reduktion. — 10 g des Nitrokörpers wurden in der Lösung von 18 g Zinnchlorür in 30 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach kurzem Anwärmen auf dem Wasserbad erfolgte rasch Lösung unter Selbsterwärmung. Nach weiterem 40 Minuten langem Erwärmen wurde die Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in schwach gelblichen Kristallflocken ausgefallene Base wurde in heißem Pyridin gelöst und die Lösung nach dem Filtrieren von

geringer Verunreinigung mit Wasser verdünnt. Nach kurzem Reiben fiel die Base als schwach gefärbtes mikrokristallines Pulver aus, das u. Zers. bei 239—240° schmolz. Die Base war schwer löslich in heißem Alkohol und in heißem Pyridin, löslich in verd. Säuren. Ausbeute: 8,6 g (90%).

142,1 mg Subst. : 38,5 ccm N (20°, 758 mm)
Ber. für $C_{25}H_{21}ON_{11}$: N 31,36%; Gef.: N 31,49%.

Das *Pikrat* schmolz über 340°. Die *Acetylverbindung* schmolz bei 211°.

Präparat V

5 g der Base VI wurden in Salzsäure (10 g konz. HCl + 70 ccm Wasser) warm gelöst und die Lösung rasch auf 0° abgekühlt. Die eisgekühlte Suspension des feinkristallin ausgeschiedenen Chlorhydrates wurde mit der Lösung von 1 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt, wobei das Chlorhydrat bis auf eine geringfügige seidig schimmernde Trübung in Lösung ging. Die gelbe Lösung des Diazoniumchlorides wurde in 270 ccm siedenden absoluten Alkohol gegossen, wobei lebhaftes Schäumen erfolgte. Die klare rotbraune Lösung wurde nach 10 Minuten langem Sieden hellgelbbraun. Nach weiterem halbstündigen Sieden wurde die Lösung eingeengt und mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach 1stündigem Stehen hatten sich hellgelblichbraune Kriställchen ausgeschieden, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol bei 181° schmolzen. Löslich in Methanol und Aceton. Unlöslich in Wasser, Aether und Benzol. Ausbeute : 4,5 g (90%).

107,6 mg Subst. : 23,3 ccm N (17°, 759 mm)
Ber. für $C_{18}H_{16}ON_6$: N 25,30%; Gef. N 25,45%.

B. Germaninähnliche Verbindungen.

XI.

a). Die Lösung von 12,5 g des Diamins $NH_2 . C_6H_4 . N_4C . C_6H_4 . NH_2$ in 40 ccm Pyridin wurde unter Schütteln mit der Lösung von 18,5 g m-Nitrobenzoylchlorid in Aether versetzt (Selbsterwärmung). Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Lösung mit Wasser versetzt, wobei sich die Nitrobenzoylverbindung als gelbliches Oel abschied, das nach

mehrstündigem Stehen zähfest wurde. Es verwandelte sich beim Verreiben mit Eisessig in eine feste körnige Masse, die fein zerrieben, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet wurde. Das erhaltene gelblichweiße Pulver wurde mit Methanol verrieben und getrocknet. Schmelzpunkt 237°. Löslich in warmem Eisessig und Pyridin, schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 21 g (80%).

27,2 mg Subst.: 7,34 ccm N (20°, 749 mm)
Ber. für $C_{27}H_{18}O_6N_8$: N 30,86%; Gef. N 30,98%.

b). Reduktion. — 15 g der Nitrobenzoylverbindung wurden in der Lösung von 60 g Zinnchlorür in 40 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad begann unter Selbsterwärmung Lösung. Die nach 45 Minuten homogen gewordene gelbliche Lösung wurde mit Wasser versetzt. Die hierbei zunächst auftretende starke milchige Trübung verschwand wieder bei weiterem Zusatz von Wasser. Die Lösung wurde in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen. Die in weißen Kristallflocken ausgefallene Base wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: u. Zers. bei 120°. Löslich in Methanol und verd. Säuren. Ausbeute: 10,5 g (85%).

159.2 mg Subst.: 386,5 mg CO_2; 65,7 mg H_2O
Ber. für $C_{27}H_{22}O_2N_8$: C 66,12%, H 4,49%;
Gef. C 66,21%, H 4,62%.

Das *Chlorhydrat* schmolz bei 250—253° unter Zersetzung; die in heißem Wasser und Alkohol schwer lösliche *Acetylverbindung* schmolz unter Zersetzung bei 230—233°.

XII.

5,5 g der Base XI wurden in Pyridin gelöst und die Lösung mit 7 g Chloräthyldiäthylamin (5 Mol) 30 Stunden im Rohr auf 80° erwärmt. Die entstandene dunkelbraune Flüssigkeit wurde in verdünnte Natronlauge gegossen. Die in graubraunen Flocken ausgefallene Base wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, nochmals mit verdünnter Natronlauge in hellgelbbraunen Flocken gefällt (5,2 g), nach dem Trocknen auf Ton in Chloroform gelöst, die Lösung von geringem dunkelbraunen unlöslichen harzigen Rückstand abgegossen und die Base aus der Lösung mit Aether in hellgraubraunen Flocken gefällt. Hierauf wurde die Base nochmals aus der Lösung in Chloroform mit Aether gefällt: hellbräunliches Pulver, das unter Zersetzung bei 80—83° schmolz. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform und verdünnten Säuren; unlöslich in Aether. Ausbeute: 3,3 g (45%).

31,2 mg Subst. : 65,33 mg CO_2; 15,06 mg H_2O
Ber. für $C_{39}H_{50}O_2N_{10}$: C 57,39%, H 5,22%;
Gef. C 57,11%, H 5,40%.
Das *Chlorhydrat* zersetzte sich bei 105°.

XIII.

Die Lösung von 25 g der Base NH_2 (m) —C_6H_4 . N_4C . C_6H_4—NH_2 (m') in 200 ccm Pyridin wurde langsam mit der Lösung von 40 g 2-Methyl-5-Nitrobenzoylchlorid in Aether versetzt (Selbsterwärmung). Nach ca. 20 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene gelbbraune Oel in Eisessig gelöst und das Anilid aus der Lösung mit Wasser in schwach gefärbten Flocken gefällt. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol unter Zersetzung bei 226°. Löslich in Methanol, Chloroform und Eisessig. Ausbeute : 48 g (85%).
30,1 mg Subst. : 5,00 ccm N (23°, 761 mm)
Ber. für $C_{29}H_{22}O_6N_8$: N 19,37%; Gef. N 19,18%.

14 g des Anilides $C_{29}H_{22}O_6N_8$ wurden in der Lösung von 50 g Zinnchlorür in 100 g konzentrierter Salzsäure suspendiert. Es löste sich unter Selbsterwärmung. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad war restlose Lösung erfolgt. Die gelbliche Lösung wurde mit Wasser versetzt, wobei anfangs eine starke milchige Trübung auftrat, die bei weiterem Zusatz von Wasser wieder verschwand. Die Lösung wurde in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen und die in weißen Kristallflocken ausgefallene Base aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Die Base zersetzte sich bei 140°. Sie ist löslich in Methanol. Ausbeute : 12 g (95%).
28,2 mg Subst. : 5,38 ccm N (24°, 759 mm)
Ber. für $C_{29}H_{26}O_2N_8$: N 21,62%; Gef. N 21,89%.

Die farblosen Kriställchen des *Chlorhydrates* zersetzten sich bei 247°. Die aus heißem Alkohol umkristallisierte *Acetylverbindung* schmolz unter Zersetzung bei 180° .

XIV.

7,5 g der Base XIII wurden in Pyridin gelöst und die Lösung mit 10 g Chloräthyldiäthylamin (5 Mol) im Rohr 24 Stunden auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die entstandene dunkelbraune Flüssigkeit in Wasser gegossen. Die abgeschiedene braune schmierige Masse wurde nach dem Abgießen der wässrigen Flüssigkeit in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht.

Das in graubraunen Flocken ausgefallene Rohprodukt wurde nach dem Trocknen auf Ton in Chloroform bis auf einen geringen unlöslichen schwarzen, harzigen Rückstand gelöst. Aus der Lösung wurde die Base mit Aether gefällt. Das nach dem Trocknen hellbräunlichgraue amorphe Pulver schmolz unter Zersetzung bei 160—170°. Die Base löste sich in Alkohol, Chloroform und verdünnter Salzsäure. Ausbeute: 3,2 g (34%).
121,2 mg Subst. : 304,4 mg CO_2; 82,8 mg H_2O
Ber. für $C_{41}H_{54}O_2N_{10}$: C 68,73%, H 7,26%;
Gef. C 68,49%, H 7,47%.
Das *Chlorhydrat* zersetzte sich bei 130°.

XV.

a). Imidchlorid und Tetrazol. — 23 g des unter XIII beschriebenen Anilides $C_{29}H_{22}O_6N_8$ wurden mit 17 g Phosphorpentachlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch verflüssigte sich unter HCl-Entwicklung innerhalb 10 Minuten. Die gelbbraune Flüssigkeit wurde mit 80 ccm einer 8%igen Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform versetzt (3 Mol N_3H). Nach 50stündigem Stehen war geringfügige kristalline Abscheidung erfolgt. Nach dem Abdestillieren des Oxychlorids und des Chloroforms im Vakuum wurde der glasigzähe gelbliche Rückstand in heißem Methanol gelöst. Beim Einstellen der Lösung in Eis kristallisierte das Tetrazol in schwach gelblichen Kriställchen aus, die sich bei 106° zersetzten. Löslich in heißem Methanol und in Chloroform. Ausbeute : 20 g. (80%).
29,8 mg Subst. : 8,25 ccm N (23°, 749 mm)
Ber. für $C_{29}H_{20}O_4N_{14}$: N 31,20%; Gef. N 31,46%.

b). Reduktion. — 18 g des Nitrokörpers wurden in der Lösung von 55 g Zinnchlorür in 100 g konzentrierter Salzsäure suspendiert. Nach 8 Minuten war schwache Selbsterwärmung bemerkbar. Nach 20 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte sich der Nitrokörper restlos gelöst. Die gelbliche Lösung wurde mit Wasser versetzt, wobei anfangs eine weiße flockige Ausscheidung erfolgte, die nach weiterem Zusatz von Wasser wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen und die in weißen Kristallflocken ausgefallene Base aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Die Base färbte sich bei 100° dunkel und schmolz unter lebhafter Zersetzung bei 104°. Leicht löslich in Methanol und verdünnter Salzsäure. Ausbeute: 14 g (83%).
26,1 mg Subst. : 7,72 ccm N (19°, 761 mm)
Ber. für $C_{29}H_{24}N_{14}$: N 34,50%; Gef. N 34,62%.

Das *Chlorhydrat* zersetzte sich bei 131°, die *Acetylverbindung* zersetzte sich bei 113°.

XVI.

6 g der Base XV wurden in 40 ccm Pyridin gelöst und die Lösung mit 8,5 g Chloräthyldiäthylamin (6 Mol) 3 Tage im Rohr auf 80° erwärmt. Der gelbbraune flüssige Bombeninhalt wurde in verdünnte Natronlauge gegossen. Die Aufarbeitung des hierbei in hellgelbbraunen Flocken ausgefallenen Rohproduktes erfolgte in der unter XII beschriebenen Weise. Es wurden 3,4 g (34%) der Base erhalten als hellbräunliches Pulver, das unter Zersetzung bei 92° schmolz. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform und verdünnter Salzsäure.

30,2 mg Subst. : 71,4 mg CO_2; 17,7 mg H_2O

Ber. für $C_{41}H_{52}N_{16}$: C 64,23%, H 6,23%; Gef. C 64,40%, H 6,56%.

Das *Chlorhydrat* zersetzte sich bei 109°.

XVII.

a). m,m'-Diaminobenzanilid. — 32 g m,m'-Dinitrobenzanilid wurden in der Lösung von 220 g Zinnchlorür in 300 g konzentrierter Salzsäure suspendiert, die mit 10 ccm Alkohol versetzt war. Nach schwachem Anwärmen auf dem Wasserbad löste sich die Nitroverbindung unter starker Selbsterwärmung (Kühlung in Leitungswasser) innerhalb 7 Minuten. Gleichzeitig begann sich das Zinndoppelsalz der Base auszuscheiden. Nach Zusatz von Wasser und Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die von geringem nicht gelösten Rückstand filtrierte Lösung in eiskalte 25%ige Natronlauge gegossen und die in farblosen Kristallflocken ausgefallene Base aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Die Base schmolz unter schwacher Zersetzung bei 134—136°. Sie war löslich in Methanol und verdünnten Säuren, unlöslich in Aether. Ausbeute: 26 g (70%).

20,2 mg Subst. : 3,27 ccm N (20°, 752 mm)

Ber. für $C_{13}H_{13}ON_3$: N 18,50%; Gef. N 18,66%.

Die stark lichtbrechenden Kriställchen des *Chlorhydrates* schmolzen über 270°.

b). Die Lösung von 22,5 g des m,m'-Diaminobenzanilids in 300 ccm Pyridin wurde allmählich mit der Lösung von 40 g 2-Methyl-5-Nitrobenzoylchlorid in Aether versetzt (Selbsterwärmung). Das Umsetzungsprodukt schied sich als gelbbraune schmierige Masse aus. Nach Zusatz von viel Wasser und kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Masse fest. Aus Eis-

essig umkristallisiert schmolz das Anilid bei 280°. Es war schwer löslich in warmem Eisessig, löslich in Pyridin, unlöslich in Methanol. Ausbeute: 47 g (83%).

30,1 mg Subst. : 3,2 ccm N (16°, 759 mm)
Ber. für $C_{29}H_{23}O_7N_5$: N 12,66%; Gef. N 12,54%.

c). Reduktion. — 16,5 g des Nitrokörpers wurden in der Lösung von 50 g Zinnchlorür in 80 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach 40 Minuten langem Erwärmen auf 60° hatte sich die Nitroverbindung in das sofort sich ausscheidende Zinndoppelsalz der Base umgewandelt. Dieses wurde abgesaugt und in Wasser restlos gelöst. Hierzu waren 6 Liter Wasser erforderlich. In heißem Wasser war die Löslichkeit kaum größer als in kaltem. Die Lösung wurde langsam in eiskalte 35%ige Natronlauge gegossen, und die in weißen Flocken ausgefallene Base nach dem Trocknen in Pyridin gelöst, die Lösung von geringer anorganischer Verunreinigung filtriert, und die Base aus ihr mit Aether als zähfeste Masse zur Abscheidung gebracht. Nach dem Abgießen der Flüssigkeit und Verreiben mit Aether wurde sie fest. Schmelzpunkt : ab 210° sinternd, bei 215° zusammenfließend. Löslich in warmem Pyridin und viel heißer verd. Salzsäure.

26,7 mg Subst. : 3,38 ccm N (17°, 747 mm)
Ber. für $C_{29}H_{27}O_3N_5$: N 14,20%; Gef. N 14,18%.

Das *Chlorhydrat* zersetzte sich ab 271°; die *Acetylverbindung* schmolz über 310°.

XVIII.

7,5 g der Base XVII wurden in 30 ccm Pyridin gelöst und die Lösung mit 12 g Chloräthyldiäthylamin (6 Mol) im Rohr 36 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die halbfeste dunkelbraune Masse in verdünnter Salzsäure gelöst, aus der Lösung das Rohprodukt mit verdünnter Natronlauge in hellgelbbraunen Flocken gefällt, auf Ton getrocknet (10 g), in Chloroform gelöst bis auf geringen schwarzbraunen harzigen unlöslichen Rückstand und aus der Lösung die Base mit Aether gefällt. Nach nochmaligem Lösen in Chloroform und Fällen mit Aether wurde die Base als hellbräunliches amorphes Pulver erhalten, das sich ab 125° zersetzte. Die Base war leicht löslich in Chloroform, Alkohol und verd. Säuren. Ausbeute: 4 g (40%).

38,2 mg Subst. : 98,0 mg CO_2; 27,0 mg H_2O
Ber. für $C_{41}H_{53}O_3N_7$: C 71,20%, H 7,67%; Gef. C 69,97%, H 7,97%.
Das *Chlorhydrat* zersetzte sich ab 127°.

XIX.

a). Die Lösung von 7,2 g m,m'-Diamidodiphenylharnstoff in 50 ccm Pyridin wurde unter Schütteln mit der Lösung von 12 g 2-Methyl-5-Nitrobenzoylchlorid in Aether versetzt (Selbsterwärmung). Das Anilid schied sich als braunes Oel ab, welches nach mehrstündigem Stehen halbfest wurde. Nach dem Abgießen der Flüssigkeit wurde die Masse mit warmem Eisessig verrieben, wobei sie zum Teil in Lösung ging. Der ungelöste Teil war körnig-fest geworden. Durch Zusatz von Wasser wurde der gelöste Teil in schwach gefärbten Flocken ausgefällt. Nach dem Lösen in Eisessig wurde das Anilid wieder mit Wasser in schwach gefärbten Flocken gefällt, gut gewaschen, getrocknet und das fein zerriebene Pulver mit Methanol behandelt. Das Anilid schmolz bei 233—234°. Löslich in warmem Eisessig, schwer löslich in heißem Methanol. Ausbeute: 13 g (78%).
29,2 mg Subst. : 3,65 ccm N (16°, 757 mm)
Ber. für $C_{29}H_{24}O_7N_6$: N 14,79%; Gef. N 14,71%.

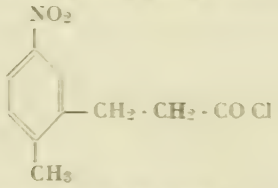
b). Reduktion. — 11,5 g des Anilides wurden in der mit 20 ccm Alkohol versetzten Lösung von 35 g Zinnchlorür in 100 g konz. Salzsäure suspendiert. Nach 10 Minuten begann schwache Selbsterwärmung.. Nach 15 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte sich der Nitrokörper unter merklicher Selbsterwärmung (durch Kühlung wurde ein Ansteigen der Temperatur über 60° vermieden) gelöst, während sich gleichzeitig eine zähe gelbbraune Masse ausgeschieden hatte. Beim Versetzen mit Wasser schied sich zunächst eine grauweiße halbfeste Masse aus, die sich nach weiterem Zusatz von viel Wasser und längerem Verreiben löste; auch das während der Reduktion ausgeschiedene zähe Produkt ging hierbei in Lösung. Beim Eingießen der Lösung in eiskalte 30%ige Natronlauge fiel die Base in weißen Flocken aus. Sie wurde aus heißem Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt : ab 166° Zersetzung. Löslich in heißem Methanol und warmer verdünnter Salzsäure. Ausbeute: 8,2 g (82%).
33,1 mg Subst. : 4,8 ccm N (23°, 746 mm)
Ber. für $C_{29}H_{28}O_3N_6$: N 16.54%; Gef. N 16,41%.
Die farblosen Schüppchen des *Chlorhydrates* zersetzten sich ab 113°. Die *Acetylverbindung* schmolz bei 258° u. Zersetzung.

c). 7 g der Base wurden in 35 ccm Pyridin gelöst und die Lösung mit 10 g Chloräthyldiäthylamin (4 Mol) 30 Stunden im Rohr auf 110° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die entstandene dunkelbraune Flüssigkeit in Wasser gegossen. Das in braunen Flocken ausgefallene Rohprodukt wurde in verdünnter

flocken gefällt. Nach 15 Minuten langem Kochen der wässrigen Lösung der Säure mit Tierkohle kristallisierte die Säure aus der von der Tierkohle filtrierten Lösung in nahezu farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 165—166°. Die Säure ist löslich in heissem Wasser, löslich in Methanol. Ausbeute: 9 g (75%).
42.3 mg Subst.: 85.6 mg CO_2; 17.4 mg H_2O
Ber. für $C_{11}H_{11}O_4N$: C 55.38%, H 4.62%; Gef. C 55.19%, H 4.60%.

c). Chlorid. — 8 g 2-Methyl-5-Nitrobenzylessigsäure wurden mit 8.5 g Phosphorpentachlorid vermischt. Nach 2 Minuten begann unter Selbsterwärmung lebhafte Umsetzung. Nachdem die Reaktionsmasse sich restlos verflüssigt hatte, wurde das Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Das Chlorid blieb als gelbbraunes Oel zurück, das beim Abkühlen zu einer gelbbraunen Kristallmasse erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton wurden die letzten Reste von Oxychlorid im Vakuum entfernt. Aus Aether kristallisierte das Chlorid in hellgelbbraunen Nädelchen vom Schmelzpunkt 56—57°. Das Chlorid ist leicht löslich in Aether. Ausbeute: 8,1 g.
101,5 mg Subst.: 67,2 mg AgCl
Ber. für $C_{11}H_{10}O_3NCl$: Cl 16.60%; Gef. Cl 16.38%.

2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäurechlorid.



a). Malonestersynthese. — 7 g (1 Mol) Natrium wurden in 100 g über Calciumspänen destilliertem absolutem Alkohol gelöst und die noch warme Lösung mit 80 g (1.7 Mol) Malonester versetzt. Zur klaren Lösung des Mononatriummalonesters wurde die Lösung von 55.5 g (1 Mol) 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid in der eben erforderlichen Menge warmen Alkohols gegeben. Nach ¾ Minuten begann sich die nach der Vereinigung der Lösungen tief orangerot gewordene Flüssigkeit milchig zu trüben (NaCl). Die Kochsalzausscheidung verstärkte sich rasch, während die Flüssigkeit sich schnell beträchtlich erwärmte, ohne jedoch ins Sieden zu geraten, und gleichzeitig die intensive Farbe in eine hellgelbe Farbe überging. Nach 19stündigem Sieden konnte in der Flüssigkeit kein Halogen (Beilstein) mehr festgestellt werden. Die gelbliche, schwach alkalisch rea-

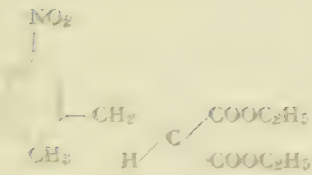
[illegible] wurde mit viel Wasser versetzt, das ausgeschiedene hellgelbbraune Oel ausgeäthert, der Aetherauszug mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieben 125 g eines hellgelben Oeles zurück, das im Hochvakuum fraktioniert wurde:

Fraktion I 60—64° 0.5 mm: 50 g Malonester (angewandter Ueberschuß: 32 g)

Fraktion II 180—200° 0.5 mm: 74 g hellgelbes, bei Zimmertemperatur dickflüssiges Oel

Rückstand: gelbbraunes, nach dem Erkalten kaum bewegliches Oel.

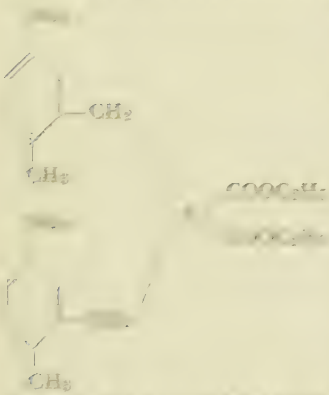
b) Monosubstituierter Malonester. — Fraktion II der ersten Destillation wurde nochmals im Hochvakuum destilliert und 64 g (70%) des monosubstituierten Malonesters als hellgelbes bei 190 bis 195° 0.4 mm übergehendes Oel erhalten.



32.8 mg Subst.: 70,1 mg CO_2; 18,4 mg H_2O

Ber. für $C_{15}H_{19}O_6N$: C 58.25%, H 6.15 %; Gef. C 58.50%, H 6.28%.

c) Disubstituierter Malonester. — Aus den vereinigten Rückständen der beiden Destillationen wurden durch Destillation im Hochvakuum noch weitere 4 g reinen monosubstituierten Malonesters abgetrennt. Nachdem die Temperatur rasch auf 230° gestiegen war, wurde die Destillation abgebrochen. Nach dem Erkalten wurde der zähe dunkelbraune Rückstand mit Aether verrieben, wobei er allmählich kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether wurde der disubstituierte Malonester in farblosen, bei 93—94° schmelzenden Kriställchen erhalten. Er war leicht löslich in Methanol, schwer löslich in kaltem Aether.



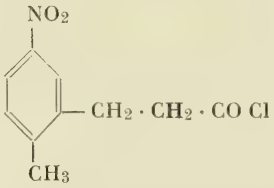
44.4 mg Subst.: 98.4 mg CO_2; 23.0 mg H_2O

Ber. für $C_{23}H_{26}O_8N_2$: C 60.26%, H 5.58%;
Gef. C 60.48%, H 5.83%.

flocken gefällt. Nach 15 Minuten langem Kochen der wässrigen Lösung der Säure mit Tierkohle kristallisierte die Säure aus der von der Tierkohle filtrierten Lösung in nahezu farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 165—166°. Die Säure ist löslich in heißem Wasser, löslich in Methanol. Ausbeute: 9 g (75%).
42,3 mg Subst.: 85,6 mg CO_2; 17,4 mg H_2O
Ber. für $C_9H_9O_4N$: C 55,38%, H 4,62%; Gef. C 55,19%, H 4,60%.

c). Chlorid. — 8 g 2-Methyl-5-Nitrobenzylessigsäure wurden mit 8,5 g Phosphorpentachlorid vermischt. Nach 2 Minuten begann unter Selbsterwärmung lebhafte Umsetzung. Nachdem die Reaktionsmasse sich restlos verflüssigt hatte, wurde das Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Das Chlorid blieb als gelbbraunes Oel zurück, das beim Abkühlen zu einer gelbbraunen Kristallmasse erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton wurden die letzten Reste von Oxychlorid im Vakuum entfernt. Aus Aether kristallisierte das Chlorid in hellgelbbraunen Nädelchen vom Schmelzpunkt 56—57°. Das Chlorid ist leicht löslich in Aether. Ausbeute: 8,1 g.
101,5 mg Subst.: 67,2 mg AgCl
Ber. für $C_9H_8O_3NCl$: Cl 16,60%; Gef. Cl 16,38%.

2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäurechlorid,



a). Malonestersynthese. — 7 g (1 Mol) Natrium wurden in 100 g über Calciumspänen destilliertem absolutem Alkohol gelöst und die noch warme Lösung mit 80 g (1,7 Mol) Malonester versetzt. Zur klaren Lösung des Mononatriummalonesters wurde die Lösung von 55,5 g (1 Mol) 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid in der eben erforderlichen Menge warmen Alkohols gegeben. Nach 3/4 Minuten begann sich die nach der Vereinigung der Lösungen tief orangerot gewordene Flüssigkeit milchig zu trüben (NaCl). Die Kochsalzausscheidung verstärkte sich rasch, während die Flüssigkeit sich schnell beträchtlich erwärmte, ohne jedoch ins Sieden zu geraten, und gleichzeitig die intensive Farbe in eine hellgelbe Farbe überging. Nach 19stündigem Sieden konnte in der Flüssigkeit kein Halogen (Beilstein) mehr festgestellt werden. Die gelbliche, schwach alkalisch rea-

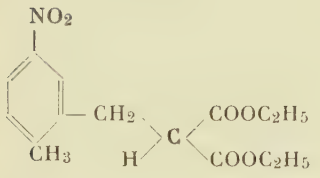
gierende Flüssigkeit wurde mit viel Wasser versetzt, das ausgeschiedene hellgelbbraune Oel ausgeäthert, der Aetherauszug mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieben 125 g eines hellgelben Oeles zurück, das im Hochvakuum fraktioniert wurde :

Fraktion I 60—64°/0,3 mm: 30 g Malonester (angewandter Ueberschuß : 32 g)

Fraktion II 180—200°/0,3 mm : 74 g hellgelbes, bei Zimmertemperatur dickflüssiges Oel

Rückstand : gelbbraunes, nach dem Erkalten kaum bewegliches Oel.

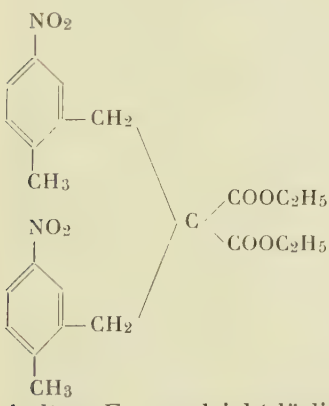
b). Monosubstituierter Malonester. — Fraktion II der ersten Destillation wurde nochmals im Hochvakuum destilliert und 64 g (70%) des monosubstituierten Malonesters als hellgelbes bei 190 bis 195°/0,4 mm übergehendes Oel erhalten.



32,8 mg Subst.: 70,1 mg CO_2; 18,4 mg H_2O

Ber. für $C_{15}H_{19}O_6N$: C 58,25%, H 6,15 %; Gef. C 58,50%, H 6,28%.

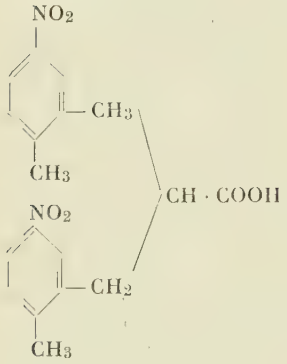
c). Disubstituierter Malonester. — Aus den vereinigten Rückständen der beiden Destillationen wurden durch Destillation im Hochvakuum noch weitere 4 g reinen monosubstituierten Malonesters abgetrennt. Nachdem die Temperatur rasch auf 230° gestiegen war, wurde die Destillation abgebrochen. Nach dem Erkalten wurde der zähe dunkelbraune Rückstand mit Aether verrieben, wobei er allmählich kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether wurde der disubstituierte Malonester in farblosen, bei 93—94° schmelzenden Kriställchen erhalten. Er war leicht löslich in Methanol, schwer löslich in kaltem Aether.



44,4 mg Subst.: 98,4 mg CO_2; 23,0 mg H_2O

Ber. für $C_{23}H_{26}O_8N_2$: C 60,26%, H 5,58%; Gef. C 60,48%, H 5,83%.

d). Disubstituierte Essigsäure. — 1 g des disubstituierten Esters wurde durch 40stündiges Erhitzen mit 15 g konz. Salzsäure im Rohr auf 150° verseift und gleichzeitig deskarboxyliert zur disubstituierten Essigsäure $C_{18}H_{18}O_6N_2$. (Nach 20stündigem Erhitzen im Rohr mit konz. Salzsäure auf 110° war der Ester noch vollkommen unverändert). Die Säure ist schwer löslich in heißem Wasser, löslich in warmem Methanol und warmer Sodalösung. Aus Methanol kristallisiert sie in farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 190 bis 191°. Ausbeute: 0,7 g.

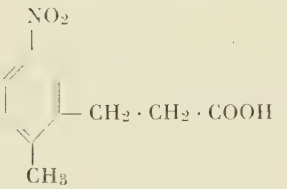


41,6 mg Subst. : 91,8 mg CO_2; 18,0 mg H_2O

Ber. für $C_{18}H_{18}O_6N_2$: C 60,33%, H 5,03%;
Gef. C 60,19%, H 4,84%.

Beim Abkühlen der Lösung der Säure in wenig warmer Natronlauge kristallisierte das Natriumsalz in haarfeinen farblosen Nädelchen aus.

e). 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäure. — I. Alkalische Verseifung des monosubstituierten Esters $C_{15}H_{19}O_6N$. — 1,5 g des Esters wurde mit einer Lösung von 1,5 g KOH (3 Mol) in 4 g Wasser versetzt. Nach Zusatz von 5 ccm Alkohol ging der Ester in Lösung. Auf dem Wasserbad auf ca. 30° erwärmt, begann sich die anfangs kaum gefärbte Lösung gelbbraun, dann rötlichbraun zu färben. Nach 5 Minuten wurde mit 30 ccm Wasser versetzt und der unverseifte Ester ausgeäthert. Nach dem Waschen des Aetherauszugs mit Wasser, Trocknen über $CaCl_2$ und Abdampfen des Aethers wurden 0,7 g unverseiften Esters zurückerhalten. Die alkalische hellgelblichbraune wässrige Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei sie unverändert klar blieb. Beim Ausäthern wurde die wässrige Lösung farblos, während der gelbbraune Stoff in den Aetherauszug ging. Der Aetherauszug wurde mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers hinterblieben hellgelbbraune Kriställchen, die auf Ton gepreßt und im Vakuum getrocknet wurden: 0,5 g, leicht



löslich in Aether, Alkohol und Wasser. Smp.: 158° Sintern, bei 160° lebh. Zersetzung.

25,9 mg Subst.: 49,30 mg CO_2; 10,40 mg H_2O
Ber. für $C_{11}H_{11}O_6N$: C 52,20%, H 4,35%; Gef. C 51,90%, H 4,49%.

(Monosubst. Malonsäure). Eine Probe der Säure wurde auf 180° erhitzt. Nach 5 Minuten fand keine Gasentwicklung mehr statt. Die beim Abkühlen erstarrte Schmelze schmolz bei neuem Erhitzen bei 116—119°.

II. Saure Verseifung. — 6×10 g des monosubstituierten Malonesters wurden in 6 Bomben mit je 30 ccm konz. Salzsäure 20 Stunden auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen hatten sich farblose Kristalle aus der schwach gelblichen Säure abgeschieden. Beim Oeffnen der Bomben erfolgte starke CO_2-Entbindung. Die entstandene 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäure schmolz nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 125—126°. Bei der Destillation im Hochvakuum ging sie unter 0,2 mm ohne Rückstand zwischen 180° und 188° als hellgelbes, zähes Oel über. Die Säure ist mäßig löslich in heißem Wasser, löslich in warmem Methanol, Benzol und Aether. Ausbeute: 38 g (95%).

41,0 mg Subst.: 86,89 mg CO_2, 20,2 mg H_2O
Ber. für $C_{10}H_{11}O_4N$: C 57,42%, H 5,26%;
Gef. C 57,60%, H 5,50%.

f). 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäure-chlorid. — 30 g der 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäure wurden mit 30 g Phosphorpentachlorid gemischt. Nach einer Minute begann Verflüssigung unter lebhafter HCl-Entwicklung. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte sich das Reaktionsgemisch restlos verflüssigt. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids blieb das Säurechlorid als gelbbraunes Oel zurück, das nach kurzem Reiben kristallisierte. Die Kristallmasse wurde auf Ton gepreßt und im Vakuum von den letzten Resten Oxychlorid befreit. Eine Probe wurde aus wenig Aether umkristallisiert : farblose Nädelchen vom Schmelzpunkt 63—64°. Gegen feuchte Luft war das Chlorid nicht sehr empfindlich. In Aether löste es sich leicht.

126,1 mg Subst. : 79,8 mg AgCl
Ber. für $C_{10}H_{10}O_3NCl$: Cl 15,59%; Gef. Cl 15,65%.

g). Säureamid. — 0,5 g des Chlorides wurden in Aether gelöst. Beim Einleiten von Ammoniakgas in die Lösung fiel ein weißer kristalliner Niederschlag aus. Er wurde in heißem Wasser gelöst. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierte das Amid in farblosen Nädelchen aus, die aus 60%igem Methanol umkris-

tallisiert wurden : farblose bei 135—137° schmelzende farblose Nädelchen. Löslich in heißem Wasser und in Methanol. Schwer löslich in Aether und in warmem Benzol.

39,7 mg Subst. : 4,50 ccm N (18°, 761 mm)
Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N_2$: N 13,46%; Gef. N 13,55%.

Bromcyanspaltung des 2-Methyl-5-Nitrobenzyl-m-Nitrobenzylmethylamins.

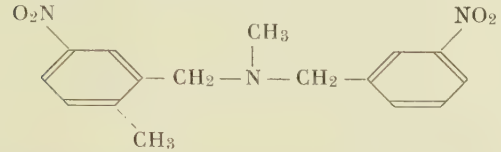
a). 2-Methyl-5-Nitrobenzylamin. — Die Lösung von 18,6 g 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid in 40 g Benzol wurde mit der Lösung von 12 g Methylamin in 50 g Benzol versetzt (4 Mol Methylamin auf 1 Mol Chlorid). Nach 12stündigem Stehen der anfangs klaren, schwach gelblichen Mischung der beiden Lösungen im Rohr bei Zimmertemperatur war reichliche Ausscheidung farbloser Kristallblättchen erfolgt. Nach 6stündigem Erwärmen auf 100° wurde der Rohrinhalt mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, Benzol und etwas nicht umgesetztes Chlorid mit Aether ausgezogen, die wässrige Lösung der Chlorhydrate abgetrennt und aus ihnen die sekundäre Base und das überschüssige Methylamin durch Zusatz 30%iger Natronlauge in Freiheit gesetzt; die milchig trübe Flüssigkeit wurde ausgeäthert und der Aetherauszug über festem KOH getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers blieben 20 g eines gelben Oeles zurück. Durch Fraktionieren unter 0,3 mm wurde die sekundäre Base als hellgelbes, geruchloses unter 0,3 mm bei 140° bis 142° siedendes Oel erhalten. Es begann nach 18stündigem Stehen in schwach gelblichen Nädelchen, Smp. 30—31° zu kristallisieren.

Ausbeute: 13,5 g sekundäre Base aus 18,6 g Chlorid (75%).
31,2 mg Subst.: 4,3 ccm N (21°, 741 mm)
Gef. N 15,6 Ber. N 15,55 für $C_9H_{12}O_2N_2$.

Das in Wasser sehr leicht lösl. *Chlorhydrat* schmolz zwischen 207 und 209°. Das *Pikrat* schied sich beim Versetzen der ätherischen Lösung mit einer ätherischen Lösung von Pikrinsäure als orangegelb gefärbtes Oel ab, das nach kurzem Reiben kristallisierte. Aus heißem Wasser kristallisierte es in gelben, bei 169—171° schmelzenden Nädelchen.

Neben der sekundären Base entstand in kleiner Menge die tertiäre Base. Sie fiel bei der Fraktionierung als gelbbrauner, sehr zähflüssiger Rückstand an. Nach 20stündigem Stehen war das Oel kristallisiert. Im Hochvakuum erfolgte ab 170° lebhafte Zersetzung.

b). 2-Methyl-5-Nitrobenzyl-3-Nitrobenzyl-methylamin.



Die Lösung von 5,4 g 2-Methyl-5-Nitrobenzyl-methylamin in 20 ccm Benzol wurde mit der Lösung von 2,2 g m-Nitrobenzylbromid in 15 ccm Benzol versetzt (3 Mol sekundäres Amin auf 1 Mol Bromid). Nach wenigen Minuten begann schon bei Zimmertemperatur unter schwacher Selbsterwärmung Ausscheidung schwach gelblicher feinkristalliner Reaktionsprodukte. Nach 2stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde der breiartige Inhalt des Kölbchens in 350 ccm In-Salzsäure gegossen und solange zum Sieden erhitzt, bis restlose Lösung erfolgt war; das Benzol destillierte hierbei ab. Nach dem Abkühlen auf etwa 60° wurde die Lösung in eiskalte 30%ige Natronlauge gegossen, das abgeschiedene gelbe Oel ausgeäthert und der Aetherauszug über festem KOH getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Aethers zurückbleibende gelbe Oel wurde im Hochvakuum fraktioniert. Hierbei wurden 3,3 g, d. h. 90% des im Ueberschuß angewandten sekundären Amins zurückgewonnen.

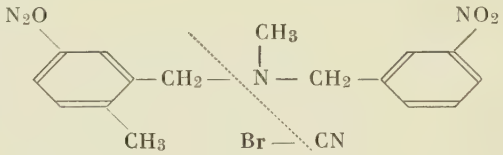
Die tertiäre Base wurde als zähflüssiges, rotbraunes, unter 0,2 mm bei 230° bis 234° übergehendes Oel in einer Ausbeute von 2,6 g (87%) erhalten. Nach kurzem Reiben erfolgte Kristallisation: Smp. 62—63°.
47,2 mg Subst. : 5,4 ccm N (16°, 749 mm)
Gef. N 13,31 Ber. N 13,33 $C_{16}H_{17}O_4N_3$.
Das *Chlorhydrat* ist hygroskopisch und schmilzt ab 115° u. Zers. Beim Versetzen der ätherischen Lösung der Base mit einer ätherischen Lösung von Pikrinsäure scheidet sich das *Pikrat* als gelbes Oel ab, das nach kurzem Reiben kristallisiert. Smp 85° unter Zersetzung.

c). Spaltung mit Bromcyan. Die Mischung von 2,3 g der fein zerriebenen tertiären Base mit 0,83 g Bromcyan (1,1 Mol Bromcyan auf 1 Mol Base) wurde 3 Stunden auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten der leicht flüssigen homogenen gelbbraunen Schmelze erfolgte nach 1stündigem Stehen Kristallisation. Der Inhalt des Kölbchens wurde mehrmals mit Aether gut verrieben, die gelbe ätherische Lösung der Spaltprodukte von geringem öligen Rückstand

(quartäres Bromid) dekantiert, mit verd. H_2SO_4, dann mit Wasser durchgeschüttelt und über $CaCl_2$ getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Aethers zurückgebliebene hellrötlichbraune Oel erstarrte schnell. Durch Fraktionieren im Hochvakuum wurden aus ihm zwischen 130° und 150° unter 0,15 mm 1,63 g eines hellgelben Oeles abgetrennt, das in der Vorlage schnell kristallisierte (Bromid). Der dunkelrotbraune Rückstand (Cyanid) zersetzte sich im Hochvakuum ab 160°.

Das Bromid ging bei nochmaliger Destillation unter 0,2 mm bei 130—133° über. Es schmolz bei 70—71°, während m-Dinitrobenzoylbromid bei 55—57° schmilzt. Mischschmelzpunkt: ab 40° sinternd, bei 50° geschmolzen. Ausbeute 95%.
40,7 mg Subst.: 62,2 mg CO_2, 12,6 mg H_2O
Ber. für $C_8H_8O_2NBr$.: C 41,74%, H 3,48%; Gef. C 41,75%, H 3,45%
7,063 mg Subst.: 5,82 mg AgBr
Ber. für $C_8H_8O_2NBr$: Br 34,75%; Gef. Br 35,06%.

Die Spaltung, bei der also so gut wie ausschließlich 2-Methyl-5-Nitrobenzylbromid entstanden war, erfolgte demnach in folgender Weise:



2-Methyl-5-Nitrobenzyljodid.

Die Lösung von 2,7 g 2-Methyl-5-Nitrobenzylchlorid in Aceton wurde mit der Lösung von 5 g Jodnatrium (2,5 Mol) in Aceton versetzt. Schon bei Zimmertemperatur erfolgte nach wenigen Minuten Trübung. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad bis zum Sieden erfolgte starke Kochsalzabscheidung. Nach halbstündigem Erwärmen wurde die orangefarbene Lösung vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Acetons im Vakuum hinterblieb eine hellgelbe Kristallmasse. Sie wurde mit Aether verrieben, die hellgelbbraune ätherische Lösung des Benzyljodids vom Natriumjodid abfiltriert und der Aether abdestilliert. Die zurückgebliebene gelblichbraune Kristallmasse sinterte bei 87° und war bei 91° geschmolzen. Aus Aether kristallisierte das Methyl-Nitrobenzyljodid in schwach gelblich gefärbten bei 91—92° schmelzenden Nädelchen.
109,2 mg Subst.: 92,3 mg AgJ
Ber. für $C_8H_8O_2NJ$: J 45,80%; Gef. J 45,69%.

2-Methyl-5-Nitrophenylnitromethan.

Die Suspension von 4,8 g Silbernitrit (2 Mol) in der Lösung von 3 g 2-Methyl-5-Nitrobenzyljodid wurde bei Zimmertemperatur eine Stunde lang geschüttelt. Schon nach 10 Minuten hatte sich eine beträchtliche Menge Silberjodid gebildet. Die nach 1stündigem Schütteln von dem Bodenkörper filtrierte schwach gelbliche Lösung war noch nicht völlig halogenfrei und wurde daher nochmals 30 Minuten mit 2 g frischem Silbernitrit geschüttelt. Nachdem die Lösung, die nun kein Halogen mehr enthielt, vom Bodenkörper abfiltriert worden war, wurde das Dioxan abgedunstet. Der zurückgebliebene gelbliche Kristallbrei wurde mit Wasser verrieben und abgesaugt. Im Filtrat, das sauer reagierte, konnte Salpetrige Säure nachgewiesen werden. (Bismarckbraunprobe). Der kristalline Rückstand wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert und 1 g (50%) der Nitroverbindung in gelblichen, bei 96—97° schmelzenden Kriställchen erhalten. Sie war löslich in Aether und Methanol.

41,8 mg Subst. : 5,10 ccm N (18°, 764 mm)
Ber. für $C_8H_8O_4N_2$: N 14,28%; Gef. N 14,38%.

In verd. Natronlauge löste sich die Nitroverbindung bei gewöhnlicher Temperatur langsam, schnell aber beim Erwärmen. Die braunorange gefärbte alkalische Lösung wurde mit Eis gekühlt und mit eiskalter Salzsäure angesäuert, wobei sich die freie Aciform in weißen Flocken abschied. Sie wurde auf Ton gepreßt und im Vakuum getrocknet.

Eine kleine Menge der Aciform wurde in eiskaltem Methanol gelöst und die Lösung mit einer Lösung von Ferrichlorid in Methanol versetzt, wobei sie sich tiefbraunrot färbte. Die Färbung war nach starkem Verdünnen mit eiskaltem Methanol noch sehr intensiv. Bromwasser wurde durch die frische eiskalte Lösung der Aciform in Methanol sofort entfärbt. Aber schon nach 10-minütigem Stehen der Lösung bei Zimmertemperatur rief Ferrichlorid nur noch eine schwache Braunfärbung hervor. Die Umlagerung der Aciform in die Neutralform erfolgt also bei Zimmertemperatur sehr rasch.

0,4 g des 2-Methyl-5-Nitrophenylnitromethans wurden durch 2stündiges Erhitzen im Rohr mit 15 ccm konz. Salzsäure auf 110° quantitativ in 2-Methyl-5-Nitrobenzoesäure übergeführt. Schmelzpunkt nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser 178—179°.

XX.

a). Die Lösung von 4,3 mg m,m'-Diamidodiphenylharnstoff in Pyridin wurde mit der Lösung von 7,8 g 2-Methyl-5-Nitrophenylessigsäurechlorid in Aether versetzt (Selbsterwärmung). Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit viel Wasser verdünnt. Das sich hierbei ausscheidende bräunliche, nach mehrstündigem Stehen halbfest gewordene Oel wurde in warmem Eisessig gelöst und aus der Lösung das Anilid mit Wasser in rötlichen Flocken gefällt. Es war kaum löslich in heißem Alkohol, leicht löslich in warmem Pyridin, löslich in warmem Eisessig. Es konnte weder aus Pyridin noch aus Eisessig umgefällt werden, da es sich aus beiden Lösungsmitteln ölig abschied. Das fein zerriebene, bei 190° sinternde Rohprodukt wurde mit heißem Methanol verrieben, abgesaugt und getrocknet. Schmelzpunkt: ab 198° Zersetzung. Ausbeute: 8,5 g (70%).
29,4 mg Subst.: 3,55 ccm N (20°, 747 mm)
Ber. für $C_{31}H_{28}O_7N_6$: N 14,09%; Gef. N 13,83%.

b). Reduktion. — 8 g des Nitrokörpers wurden in der mit 15 ccm Alkohol versetzten Lösung von 27 g Zinnchlorür in 60 g konz. Salzsäure suspendiert. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad (50°) und ständigem Schütteln ging der Nitrokörper allmählich in Lösung, während sich gleichzeitig eine rötlichbraune zähe Masse abschied. Nach einer Stunde wurde mit Wasser versetzt, wobei sich ein weißes zähes Produkt ausschied. Nach Zusatz weiterer 4 Liter 50° warmen Wassers waren beide ausgeschiedenen Produkte bis auf einen kleinen unlöslichen Rest in Lösung gegangen. Die Lösung wurde dekantiert und in vier Teilen in 30%ige eiskalte Natronlauge gegossen, wobei sich die Base in gelblichen Flocken ausschied. Sie war löslich in warmem Pyridin, kaum löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in warmer 4-normaler Salzsäure. Das Rohprodukt wurde in warmem Pyridin gelöst, von anorganischen Verunreinigungen abfiltriert, und durch Zusatz von Wasser die Base in Form einer gelblichbraunen zäh-schmierigen Masse zur Abscheidung gebracht. Nach dem Verreiben mit frischem Wasser und 2tägigem Stehen wurde sie vollkommen fest. Schmelzpunkt: ab 125° Zersetzung. Ausbeute 4,3 g (83%).
27,1 mg Subst.: 3,6 ccm N (19°, 750 mm)
Ber. für $C_{31}H_{32}O_3N_6$: N 15,66%; Gef. N 15,32%.
Das *Chlorhydrat* zersetzte sich ab 227°, die *Acetylverbindung* ab 200°.

c). 4 g der Base wurden in warmem Pyridin gelöst und die Lösung mit 7 g Chloräthyldiäthylamin im Rohr 36 Stunden

auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die entstandene dunkelbraune Flüssigkeit in Wasser gegossen. Das in bräunlichen Flocken ausgefallene Rohprodukt wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, aus der Lösung mit verdünnter Natronlauge gefällt, getrocknet, zweimal in Chloroform gelöst und aus der Lösung mit Aether gefällt. Die Base wurde als schokoladebraunes amorphes Pulver erhalten, das sich ab 121° zersetzte. Löslich in Chloroform, Alkohol und verdünnter Salzsäure.
28,7 mg Subst. : 73,7 mg CO_2; 21,0 mg H_2O
Ber. für $C_{43}H_{58}O_3N_8$: C 70,30%, H 7,90%; Gef. C 70,04%, H 8,19%.
Das *Chlorhydrat* wurde als glasig-feste, sich ab 95° zersetzende Masse erhalten.

XXI.

a). Die Lösung von 16 g m,m'-Diamidodiphenylharnstoff in 320 g Pyridin wurde langsam unter Schütteln mit der Lösung von 30 g 2-Methyl-5-Nitrophenylpropionsäurechlorid (2 Mol) in 80 ccm Aether versetzt (Selbsterwärmung). Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde zu der gelblichbraunen Pyridinlösung Wasser zugesetzt. Das hierbei zunächst ölig ausgefallene Anilid erstarrte nach einiger Zeit. Nach dem Abgießen der Flüssigkeit wurde es fein zerrieben, mit verd. Salzsäure, dann mit Wasser und nach dem Trocknen mit warmem Methanol behandelt. Das in Alkohol unlösliche, in heißem Eisessig und in warmem Pyridin lösliche gelbliche Pulver begann bei 249° zu sintern und schmolz bei 255°. Ausbeute: 28 g (70%).
29,9 mg Subst. : 3,4 ccm N (15°, 750 mm)
Ber. für $C_{33}H_{32}O_7N_6$: N 13,46%; Gef. N 13,37%.

b). Reduktion. — 18 g des Nitrokörpers wurden in der mit 10 ccm Alkohol versetzten Lösung von 55 g Zinnchlorür in 100 g konz. Salzsäure suspendiert. Beim Erwärmen auf ca. 60° ging der Nitrokörper allmählich in Lösung, während sich gleichzeitig eine bräunliche schmierige Masse abschied, die beim Abkühlen des Reduktionsgemisches spröde-fest wurde. Die Lösung wurde dekantiert und mit Wasser versetzt. Die hierbei anfangs ausgeschiedene weiße zähschmierige Masse ging nach Zusatz von viel Wasser wieder in Lösung. Beim Eingießen der Lösung in eiskalte 30%ige Natronlauge fiel die Base in weißen Flocken aus.

Der beim Versetzen mit Wasser nicht in Lösung gegangene Rückstand der während der Reduktion ausgeschiedenen Masse wurde fein zerrieben und in frischer Reduktionslösung suspendiert; hierauf wurde in der eben beschriebenen Weise

verfahren. Dies wurde 12 mal wiederholt, bis allmählich alles reduziert war.

Die Base war löslich in warmem Methanol und in viel warmer verdünnter Salzsäure. Sie wurde in Methanol gelöst, die Lösung von anorganischen Verunreinigungen abfiltriert und mit Wasser versetzt. Die Base schied sich hierbei als zähe Masse ab, die nach 3tägigem Stehen völlig fest wurde. Schmelzpunkt: ab 115° Zersetzung. Ausbeute 9 g (75 %).

28,5 mg Subst. : 3,65 ccm N (19°, 751 mm)

Ber. für $C_{33}H_{36}O_3N_6$: N 14,90%; Gef. N 14,80%.

Das *Chlorhydrat* zersetzte sich ab 150°.

c). 8,5 g der Base wurden in Pyridin gelöst und die Lösung mit 12 g Chloräthyldiäthylamin (6 Mol) 36 Stunden im Rohr auf 90° erwärmt. Die entstandene dunkelbraune Flüssigkeit wurde in Wasser gegossen, wobei sich das Rohprodukt als braune schmierige Masse abschied. Nach dem Abgießen der Flüssigkeit wurde die Masse mit warmer verdünnter Salzsäure verrieben, wobei sie allmählich bis auf geringen Rest in Lösung ging. Aus der salzsauren Löung wurde die Base mit verdünnter Natronlauge in hellbräunlichen Flocken gefällt. Nach dem Trocknen wurde das Rohprodukt in Chloroform bis auf geringen harzigen Rückstand gelöst und die Base aus der Lösung mit Aether in hellgelbbraunen Flocken gefällt, die nach dem Trocknen bei 115° sinterten und sich bei 120° zersetzten. Mischschmelzpunkt mit der Ausgangsbase: Sintern ab 82°, geschmolzen bei 100°. Löslich in Alkohol, warmem Chloroform und in verdünnter Salzsäure. Ausbeute : 3 g (33%).

38,7 mg Subst.: 100,9 mg CO_2; 28,5 mg H_2O

Ber. für $C_{45}H_{62}O_3N_8$: C 70,87%, H 8,14%;

Gef. C 71,10%, H 8,24%.

Das *Chlorhydrat* wurde als glasige Masse erhalten, die sich ab 130° zersetzte.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. v. Braun im Chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M. ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor v. Braun, spreche ich auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aus für seine wertvollen Anregungen und die tatkräftige Förderung, die er mir während meiner Ausbildung zu teil werden ließ.

Lebenslauf.

Am 21. Februar 1910 wurde ich, Rudolf Reuber, als Sohn des Studienrates Prof. Dr. Otto Reuber und seiner Ehefrau Helene, geb. Müller-Erzbach, in Frankfurt a. M. geboren. Nach drei Jahren Vorschule besuchte ich von Ostern 1919 bis Ostern 1928 die Sachsenhäuser Oberrealschule zu Frankfurt a. M. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich Ostern 1928 an der Universität München das Studium der Chemie. Im Sommersemester 1929 bezog ich die Universität Göttingen, im Wintersemester 1929/30 die Universität Frankfurt a. M. In Frankfurt a. M. legte ich beide Teile des Verbandsexamens ab. Im Sommersemester 1932 begann ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. J. v. Braun die vorliegende Arbeit, die ich im Wintersemester 1933-34 beendete.

Meine akademischen Lehrer waren in München: Fajans, Hönigschmid, Prandtl, Wieland, Wien; in Göttingen: Frank, Jander, Tamman, Windaus; in Frankfurt a. M.: Bethe, Borsche, v. Braun, Embden, Magnus, Schwarz und Wachsmuth.